

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 683 329**

51 Int. Cl.:

**C07C 243/38** (2006.01)

**C07F 5/02** (2006.01)

**C07F 5/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014 PCT/US2014/028768**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO14144380**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014 E 14763021 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.05.2018 EP 2970106**

54 Título: **Diacilhidrazinas que contienen boro**

30 Prioridad:

**15.03.2013 US 201361792412 P**

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

**26.09.2018**

73 Titular/es:

**INTREXON CORPORATION (100.0%)  
1750 Kraft Drive, Suite 1400  
Blacksburg VA 24060, US**

72 Inventor/es:

**CHELLAPPAN, SHEELA, K.;  
HORMANN, ROBERT E. y  
SHULMAN, INNA**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 683 329 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

Diacilhidrazinas que contienen boro

5 **Antecedentes de la invención****Campo de la invención**

10 Esta invención se encuentra en los campos de la biotecnología, ingeniería genética, expresión génica y química aplicada a la medicina. La invención proporciona nuevas diacilhidrazinas que contienen boro y el uso de estos compuestos en sistemas de expresión génica inducibles basados en receptores nucleares.

**Antecedentes**

15 En el campo de la ingeniería genética, el control preciso de la expresión génica es una herramienta valiosa para estudiar, manipular y controlar el desarrollo y otros procesos fisiológicos. La expresión génica es un proceso biológico complejo que implica una serie de interacciones proteína-proteína específicas. A fin de que se active la expresión génica, de tal manera que produzca el ARN necesario como la primera etapa en la síntesis de proteínas, se debe acercar un activador de la transcripción a un promotor que controle la transcripción génica. Normalmente, el  
20 propio activador de la transcripción se asocia con una proteína que tiene al menos un dominio de unión a ADN que se une a sitios de unión a ADN presentes en las regiones promotoras de los genes. Por lo tanto, para que se produzca la expresión génica, una proteína que comprende un dominio de unión a ADN y un dominio de transactivación que se encuentra a una distancia apropiada del dominio de unión a ADN debe llevarse a la posición correcta en la región promotora del gen.

25 El enfoque transgénico tradicional utiliza un promotor específico del tipo de célula para conducir la expresión de un transgen diseñado. Una construcción de ADN que contiene el transgen se incorpora primero en un genoma huésped. Cuando se activa por un activador transcripcional, la expresión del transgen se produce en un tipo de célula determinada.

30 Otro medio de regular la expresión de genes extraños en las células es a través de los promotores inducibles. Los ejemplos de la utilización de dichos promotores inducibles incluyen el promotor PR1-a, sistemas de represor-operador procariotas, sistemas inmunosupresor-inmunofilinas, y sistemas de activación de la transcripción eucariotas superiores, tales como sistemas de receptores de hormonas esteroideas, y se describen a continuación.

35 El promotor PR1-a del tabaco se induce durante la respuesta de resistencia sistémica adquirida tras el ataque de patógenos. El uso de PR1-a puede ser limitado debido a que a menudo responde a materiales endógenos y factores externos, tales como patógenos, radiación UV-B y contaminantes. Se han descrito sistemas de regulación de genes basados en promotores inducidos por choque térmico, interferón y metales pesados (Wurn et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83:5414-5418 (1986); Arnheiter et al., Cell 62:51-61 (1990); Filmus et al., Nucleic Acids Research 20:27550-27560 (1992)). Sin embargo, estos sistemas tienen limitaciones debido a su efecto sobre la expresión de los genes no diana. Estos sistemas tampoco son perfectos.

45 Los sistemas de represor-operador procariotas utilizan proteínas represoras bacterianas y las secuencias de ADN de operador exclusivas a las que se unen. Los sistemas de represor-operador tanto de tetraciclina ("Tet") como de lactosa ("Lac") de la bacteria *Escherichia coli* se han utilizado en las plantas y los animales para controlar la expresión génica. En el sistema Tet, la tetraciclina se une a la proteína represora TetR, lo que da como resultado un cambio conformacional que libera la proteína represora del operador que, como consecuencia, permite que se produzca la transcripción. En el sistema Lac, un operón lac se activa en respuesta a la presencia de lactosa, o de  
50 análogos sintéticos, tales como isopropil-b-D-tiogalactósido. Desafortunadamente, el uso de dichos sistemas está limitado por la química inestable de los ligandos, es decir, la tetraciclina y la lactosa, su toxicidad, su presencia natural, o los niveles relativamente altos necesarios para la inducción o represión. Por razones similares, la utilidad de tales sistemas en animales es limitada.

55 Las moléculas inmunosupresoras, tales como FK506, rapamicina y ciclosporina A, pueden unirse a inmunofilinas FKBP12, ciclofilina, etc. Usando esta información, se ha pensado una estrategia general para unir dos proteínas simplemente mediante la colocación de FK506 en cada una de las dos proteínas o mediante la colocación de FK506 en una y ciclosporina A en otra. Un homodímero sintético de FK506 (FK1012) o un compuesto que es resultado de la fusión de FK506-ciclosporina (FKCsA) se puede utilizar entonces para inducir la dimerización de estas moléculas (Spencer et al., Science 262:1019-24 (1993); Belshaw et al., Proc Natl Acad Sci USA 93:4604-7 (1996)). El dominio de unión a ADN de Gal4 fusionado a FKBP12, el dominio activador de VP16 fusionado a la ciclofilina, y el compuesto  
60 FKCsA se utilizaron para mostrar la heterodimerización y la activación de un gen indicador bajo el control de un promotor que contiene sitios de unión a Gal4. Desafortunadamente, este sistema incluye inmunosupresores que pueden tener efectos secundarios no deseados y, por lo tanto, limita su uso para diversas aplicaciones de conmutador génico de mamífero.  
65

También se han empleado sistemas de activación de la transcripción eucariotas superiores, tales como sistemas de receptores de hormonas esteroideas. Los receptores de hormonas esteroideas son miembros de la superfamilia de receptores nucleares y se encuentran en células de vertebrados y de invertebrados. Desafortunadamente, el uso de compuestos esteroideos que activan los receptores para la regulación de la expresión génica, en particular en las plantas y los mamíferos, es limitado debido a su participación en muchos otros procesos biológicos naturales en tales organismos. Para superar dichas dificultades, se ha desarrollado un sistema alternativo utilizando receptores de ecdisona de insectos (EcR).

El crecimiento, la muda y el desarrollo en los insectos se regulan por la hormona esteroide ecdisona (hormona de la muda) y las hormonas juveniles (Dhadialla et al., Annu. Rev. Entomol. 43: 545-569 (1998)). La diana molecular para ecdisona en los insectos consiste en al menos el receptor de la ecdisona (EcR) y la proteína ultraespiráculo (USP). El EcR es un miembro de la superfamilia de receptores esteroideos nucleares que se caracteriza por dominios de unión a ADN de firma y a ligando, y un dominio de activación (Koelle et al., Cell, 67:59-77 (1991)). Los receptores EcR son sensibles a una serie de compuestos esteroideos tales como ponasterona A y muristerona A. Se han descrito compuestos no esteroideos con actividad agonista ecdiesteroidea, incluyendo los insecticidas tebufenozida y metoxifenozida disponibles en el mercado que se comercializan por Rohm y Haas Company (véase el documento WO 96/27673 y US 5.530.028). Ambos análogos tienen perfiles de seguridad excepcionales en otros organismos.

El receptor de ecdisona de insecto (EcR) se heterodimeriza con ultraespiráculo (USP), el homólogo de insecto del receptor retinoide X (RXR) de mamífero, y se une a ecdiesteroides y elementos de respuesta del receptor de ecdisona para activar la transcripción de genes de respuesta a ecdisona. Los complejos EcR/LTSP/ligando desempeñan un papel importante durante el desarrollo y la reproducción de los insectos. El EcR tiene cinco dominios modulares, dominios A/B (transactivación), C (de unión a ADN, heterodimerización), D (bisagra, heterodimerización), E (unión al ligando, heterodimerización y transactivación) y F (transactivación). Algunos de estos dominios, tales como A/B, C y E conservan su función cuando se fusionan con otras proteínas.

Los sistemas de expresión génica inducibles estrictamente regulados o "conmutadores génicos" son útiles para diversas aplicaciones, tales como la terapia génica, producción a gran escala de proteínas en células, ensayos de cribado de alto rendimiento basados en células, genómica funcional, y regulación de rasgos en plantas y animales transgénicos.

La primera versión de un conmutador génico basado en EcR utiliza EcR de *Drosophila melanogaster* (DmEcR) y RXR de *Mus musculus* (MmRXR) y mostró que estos receptores en la presencia de esteroide, ponasterona A, transactivan genes indicadores en líneas celulares de mamífero y ratones transgénicos (Christopherson et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:6314-6318 (1992); No et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 93:3346-3351 (1996)). Más tarde, Suhr et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 95:7999-8004 (1998) mostraron que el agonista no esteroideo de ecdisona, tebufenozida, indujo un alto nivel de transactivación de genes indicadores en células de mamífero a través de EcR de *Bombyx mori* (BmEcR) en ausencia de un compañero heterodimérico exógeno.

Los documentos WO 97/38117 y WO99/58155 divulgan métodos para modular la expresión de un gen exógeno en el que una construcción de ADN que comprende el gen exógeno y un elemento de respuesta a ecdisona se activa por una segunda construcción de ADN que comprende un receptor de ecdisona que, por lo tanto, en presencia de un ligando, y opcionalmente en presencia de un receptor capaz de actuar como un compañero silencioso, se une al elemento de respuesta a ecdisona para inducir la expresión génica. El receptor de ecdisona de elección se aisló a partir de *Drosophila melanogaster*. Normalmente, dichos sistemas requieren la presencia del compañero silencioso, preferiblemente el receptor de retinoide X (RXR), con el fin de proporcionar una activación óptima. En células de mamífero, el receptor de ecdisona de insecto (EcR) se heterodimeriza con el receptor X retinoide (RXR) y regula la expresión de genes diana de forma dependiente de ligando. El documento WO 99/02683 divulga que el receptor de la ecdisona aislado de la polilla de seda *Bombyx mori* es funcional en sistemas de mamíferos sin la necesidad de un compañero dimérico exógeno.

El documento US 6.265.173 B1 divulga que diversos miembros de la superfamilia de esteroides/tiroides de los receptores se pueden combinar con el receptor ultraespiráculo (USP) de *Drosophila melanogaster* o fragmentos del mismo, que comprenden al menos el dominio de dimerización de USP para su uso en un sistema de expresión génica. El documento US 5.880.333 divulga un sistema heterodimérico de EcR y ultraespiráculo (USP) de *Drosophila melanogaster* usado en las plantas, en el que el dominio de transactivación y el dominio de unión al ADN se colocan en dos proteínas híbridas diferentes. Desafortunadamente, estos sistemas basados en USP son constitutivos en células animales y, por lo tanto, no son eficaces para la regulación de la expresión de genes indicadores.

En cada uno de estos casos, el dominio de transactivación y el dominio de unión a ADN (ya sea como EcR nativo, como en el documento WO 99/02683; o como EcR modificado, como en el documento WO 97/3 8117) se incorporaron incorporado en una única molécula y los demás compañeros heterodiméricos, ya sea USP o RXR, se utilizaron en su estado nativo.

Las desventajas de los sistemas de regulación de genes basados en EcR descritos anteriormente incluyen una

considerable actividad de fondo en ausencia de ligandos y la dificultad de aplicación de estos sistemas para su uso tanto en las plantas como en los animales (véase el documento US 5.880.333). Por lo tanto, existe la necesidad en la técnica de sistemas basados en EcR mejorados para modular con precisión la expresión de genes exógenos tanto en plantas como animales. Dichos sistemas mejorados serían útiles para aplicaciones tales como terapia génica, producción a gran escala de proteínas y anticuerpos, ensayos de cribado de alto rendimiento basados en células, genómica funcional, y regulación de rasgos en animales transgénicos. Para ciertas aplicaciones tales como la terapia génica, puede ser deseable tener un sistema de expresión génica inducible que responda bien a los ligandos no esteroideos sintéticos y, al mismo tiempo, sea insensible a los esteroides naturales. Por lo tanto, los sistemas mejorados que son simples, compactos y dependientes de ligandos que son relativamente económicos, fácilmente disponibles, y de baja toxicidad para el huésped demuestran ser útiles para la regulación de los sistemas biológicos.

Se ha demostrado que un sistema de expresión génica inducible basado en receptor de ecdisona en el que los dominios de transactivación y de unión al ADN se separan entre sí mediante su colocación en dos proteínas diferentes da como resultado en gran medida la reducción de actividad de fondo en ausencia de un ligando y un aumento significativo de la actividad sobre el fondo en presencia de un ligando (véase el documento WO 01/70816 A1). Este sistema de dos híbridos es un sistema de modulación de la expresión génica inducible significativamente mejorado en comparación con los dos sistemas divulgados en las solicitudes WO 97/38117 y WO 99/02683. El sistema de dos híbridos explota la capacidad de un par de proteínas que interactúan para llevar el dominio de activación de la transcripción a una posición relativa más favorable con respecto al dominio de unión a ADN de tal forma que cuando el dominio de unión a ADN se une al sitio de unión a ADN en el gen, el dominio de transactivación activa de manera más eficaz el promotor (véase, por ejemplo, el documento US 5.283.173). Brevemente, el sistema de expresión génica de dos híbridos comprende dos casetes de expresión génica; codificando el primero un dominio de unión a ADN fusionado a un polipéptido de receptor nuclear, y codificando el segundo un dominio de transactivación fusionado a un polipéptido de receptor nuclear diferente. En presencia de ligando, la interacción del primer polipéptido con el segundo polipéptido activa eficazmente el dominio de unión al ADN al dominio de transactivación. Dado que los dominios de unión al ADN y de transactivación residen en dos moléculas diferentes, la actividad de fondo en ausencia de ligando se reduce en gran medida.

Un sistema de dos híbridos también proporciona una mejor sensibilidad a ligandos no esteroideos, por ejemplo, diacilhidrazinas, cuando se compara con ligandos esteroideos, por ejemplo, ponasterona A ("PonA") o muristerona A ("MurA"). Es decir, cuando se comparan con los esteroides, los ligandos no esteroideos proporcionan mayor actividad a una concentración menor. Además, el sistema de dos híbridos evita algunos de los efectos secundarios debido a la sobreexpresión de RXR que a menudo se producen cuando se utiliza RXR no modificado como compañero del receptor de heterodímero. En un sistema de dos híbridos, los dominios de unión a ADN nativo y de transactivación de EcR o RXR se eliminan y, como resultado, estas moléculas híbridas tienen menos oportunidad de interactuar con otros receptores de hormonas esteroideas presentes en la célula, dando como resultado una reducción de los efectos secundarios. Los sistemas adicionales del conmutador génico incluyen los descritos en las siguientes patentes y solicitudes de patente: US 7.091.038; WO2004078924; EP1266015; US20010044151; US20020110861; US20020119521; US20040033600; US20040197861; US20040235097; US20060020146; US20040049437; US20040096942; US20050228016; US20050266457; US20060100416; WO2001/70816; WO2002/29075; WO2002/066612; WO2002/066613; WO2002/066614; WO2002/066615; WO2005/108617; US 6.258.603; US20050209283; US20050228016; US20060020146; EP0965644; US 7.304.162; y US 7.304.161.

Con la mejora en los sistemas de regulación génica basados en receptores de ecdisona, se ha ampliado su utilización en diversas aplicaciones. Los compuestos de diacilhidrazina ("DAH") y su aplicación como ligandos en sistemas de regulación génica basados en receptores de ecdisona se divulgan en las patentes de Estados Unidos N.º 8.076.517; 7.456.315; 7.304.161; y 6.258.603, y las patentes citadas en las mismas. Sin embargo, existe la necesidad de DAH con mejores propiedades fisicoquímicas y/o farmacológicas.

### Breve resumen de las figuras

La figura 1 es un mapa vectorial para el vector RheoSwitch® (RS-1).

Las figuras 2A-2E exponen la secuencia de ácidos nucleicos (SEQ ID NO: 1) para el mapa vectorial de la figura 1. La secuencia de ácidos nucleicos expuesta entre paréntesis representa los siguientes componentes de la secuencia del vector: [6x GalRE]<sup>1</sup>, [fLuc]<sup>2</sup>, [VP16]<sup>3</sup>, [RXR]<sup>4</sup>, [Gal4DBD]<sup>5</sup> y [EcR VY]<sup>6</sup>.

La figura 3 es una gráfica de barras que muestra la expresión de luciferasa en el músculo gastrocnemio de ratón por inyección de Ad-RTS-fLUC vía IM en el músculo gastrocnemio derecho e izquierdo y administración oral de los Comp. N.º 13, 59, 67, 85, y 86 a 100 mg/kg de peso corporal.

### Breve resumen de la invención

En un aspecto, la presente divulgación proporciona compuestos de diacilhidrazina que contiene boro representados por las Fórmulas I-XI, a continuación, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, denominados colectivamente en el presente documento como "Compuestos de la divulgación". Los Compuestos de la divulgación contienen al menos un átomo de boro en su estructura.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona composiciones que comprenden un Compuesto de la divulgación y uno o más excipientes. En un aspecto adicional, la composición es una composición farmacéuticamente aceptable.

5 En otro aspecto, la presente revelación proporciona Compuestos de la divulgación para su uso como ligandos en sistemas de expresión génica inducibles basados en receptores de ecdisona. Una ventaja de la presente divulgación es que proporciona un medio para regular la expresión génica y para adaptar los niveles de expresión para satisfacer los requisitos del usuario.

10 En otro aspecto, la presente revelación proporciona métodos para regular la expresión génica de un gen de interés en una célula huésped aislada o un organismo no humano, que comprende poner en contacto la célula huésped o un organismo no humano con un Compuesto de la divulgación, o una composición del mismo.

15 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona métodos para tratar una enfermedad, trastorno, lesión o afección en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un Compuesto de la divulgación, o una composición del mismo.

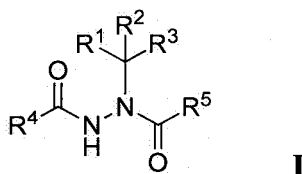
20 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un Compuesto de la divulgación, o una composición del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno, lesión, o afección.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un Compuesto de la divulgación, o una composición del mismo, para su uso en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad, trastorno, lesión, o afección.

25 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para controlar los insectos, que comprende poner en contacto dichos insectos o su hábitat con una cantidad de eficacia insecticida de un compuesto de la divulgación, o una composición del mismo.

#### Descripción detallada de la invención

30 En una realización, los Compuestos de la divulgación son compuestos que tienen la Fórmula I:



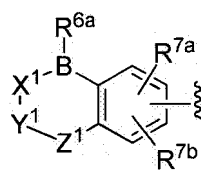
en la que:

35 cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, y haloalquilo; o

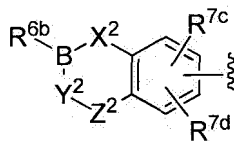
R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de 4 a 8 miembros;

40 R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

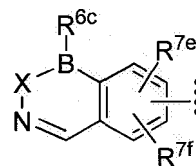
R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en:



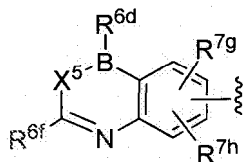
R<sup>4-1</sup>



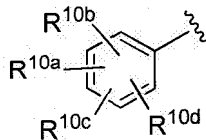
R<sup>4-2</sup>



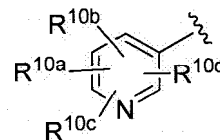
R<sup>4-3</sup>



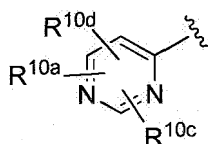
R<sup>4-4</sup>



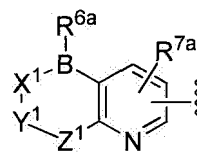
R<sup>4-5</sup>



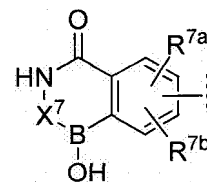
R<sup>4-6</sup>



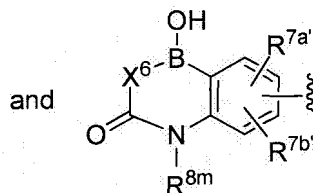
R<sup>4-7</sup>



R<sup>4-8</sup>



R<sup>4-9</sup>



R<sup>4-10</sup>

;

- X<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en -O- y -N(R<sup>8a</sup>)-;
- Y<sup>1</sup> es -(CR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>)<sub>m</sub>;
- 5 Z<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en -O- y -N(R<sup>8b</sup>)-, o Z<sup>1</sup> está ausente;
- R<sup>6a</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, y alcoxi; o R<sup>6a</sup> forma un aducto de hidroxilácido o un aducto de aminoácido;
- 10 cada uno de R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, y alquiltio;
- 15 cada uno de R<sup>7a'</sup> y R<sup>7b'</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, y alquiltio;
- 20 cada uno de R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;
- 25 cada uno de R<sup>9a</sup> y R<sup>9b</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;
- m es 1, 2, 3 o 4;
- X<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en -O- y -N(R<sup>8c</sup>)-;
- Y<sup>2</sup> es -(CR<sup>9c</sup>R<sup>9d</sup>)<sub>n</sub>;
- Z<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en -O- y -N(R<sup>8d</sup>)-, o Z<sup>2</sup> está ausente;
- R<sup>6b</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, y alcoxi; o R<sup>6b</sup> forma un aducto de hidroxilácido o un aducto de aminoácido;
- 20 cada uno de R<sup>7c</sup> y R<sup>7d</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, y alquiltio;
- 25 cada uno de R<sup>8c</sup> y R<sup>8d</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;
- cada uno de R<sup>9c</sup> y R<sup>9d</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;
- n es 1, 2, 3 o 4;
- X se selecciona del grupo que consiste en -O- y -N(R<sup>8e</sup>)-;

R<sup>6c</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, y alcoxi; o R<sup>6c</sup> forma un aducto de hidroxilácido o un aducto de aminoácido;

cada uno de R<sup>7e</sup> y R<sup>7f</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, y alquiltio;

5 R<sup>8e</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

R<sup>6d</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, y alcoxi; o R<sup>6d</sup> forma un aducto de hidroxilácido o un aducto de aminoácido;

R<sup>6f</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, amino, y hidroxilo;

X<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en -O- y -N(R<sup>8k</sup>)-;

10 cada uno de R<sup>7g</sup> y R<sup>7h</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, y alquiltio;

R<sup>8k</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

X<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en -O- y -N(R<sup>8l</sup>)-;

X<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en -O- y -N(R<sup>8n</sup>)-;

15 R<sup>8l</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

R<sup>8m</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

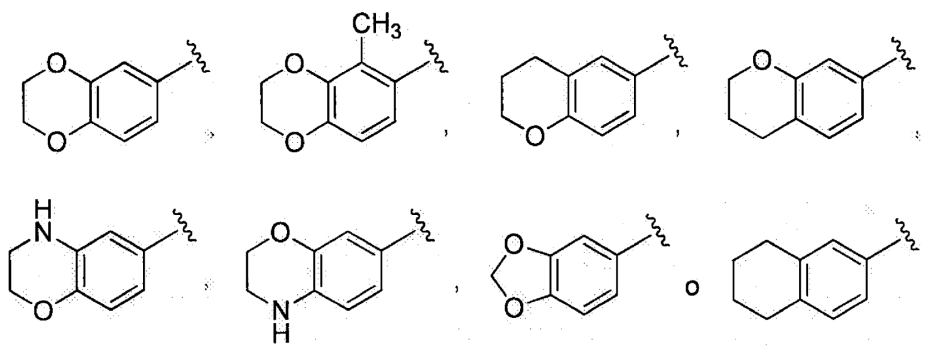
R<sup>8n</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

R<sup>10a</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y -(CR<sup>11a</sup>R<sup>11b</sup>)<sub>o</sub>-B(R<sup>12a</sup>)(R<sup>12b</sup>); y cada uno de R<sup>10b</sup>, R<sup>10c</sup>, y R<sup>10d</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, -

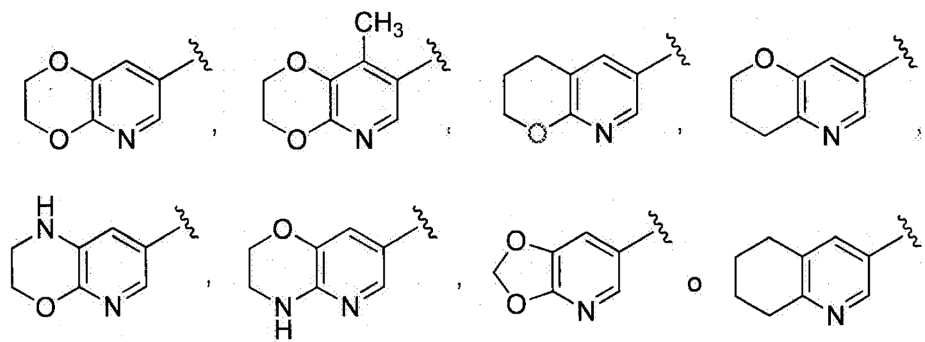
20 N(H)CHO, -N(H)CN, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, alcoxi, arilalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, alcoxi, ariloxi, arilalquilo, alquiltio, heteroalquilo, carboxamido, sulfonamido, -COR<sup>16</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, -N(R<sup>18</sup>)COR<sup>19</sup>, -N(R<sup>18</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>20</sup> o N(R<sup>18</sup>)C=N(R<sup>21</sup>)-amino; o

25 R<sup>10b</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, -N(H)CHO, -N(H)CN, amino, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, hidroxialquilo, arilalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, alcoxi, ariloxi, arilalquilo, alquiltio, heteroalquilo, carboxamido, sulfonamida, -COR<sup>16</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, -N(R<sup>18</sup>)COR<sup>19</sup>, -N(R<sup>18</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>20</sup> o N(R<sup>18</sup>)C=N(R<sup>21</sup>)-amino; y/o

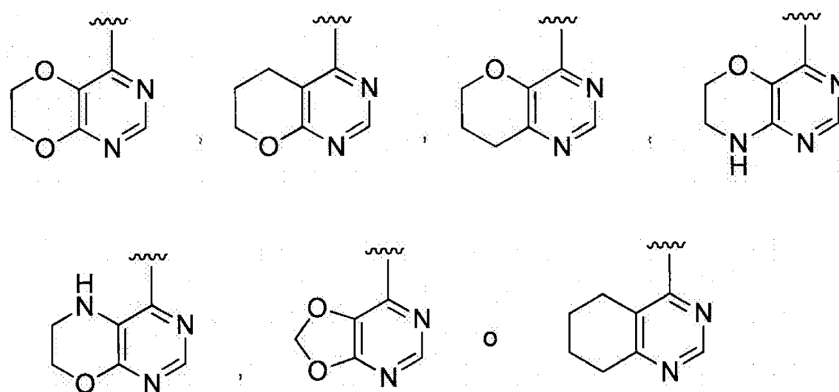
30 R<sup>10c</sup> y R<sup>10d</sup> tomados junto con dos átomos de carbono adyacentes forman un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido condensado, heterociclo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido; *por ejemplo*, R<sup>4-5</sup> es:



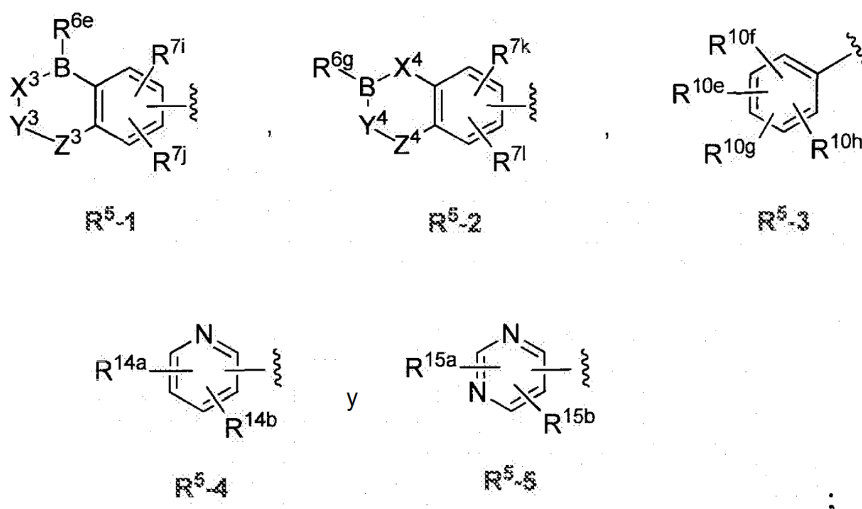
35 *por ejemplo*, R<sup>4-6</sup> es:



40 *por ejemplo*, R<sup>4-7</sup> es:



5 cada uno de  $R^{11a}$  y  $R^{11b}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;  
 $R^{12a}$  y  $R^{12b}$  se seleccionan del grupo que consiste en hidroxilo y alcoxi; o  
 $R^{12a}$  y  $R^{12b}$  tomados juntos forman un enlace  $-O(CR^{13a}R^{13b})_pO-$ ; o  $-B(R^{12a})(R^{12b})$  forma un aducto de flúor;  
 cada uno de  $R^{13a}$  y  $R^{13b}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo  $C_{1-4}$ ;  
 o es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;  
 p es 2, 3 o 4;  
 $R^5$  es  $R^{4-3}$ ,  $R^{4-4}$ ,  $R^{4-8}$ ,  $R^{4-9}$ , o  $R^{4-10}$ ; o  $R^5$  se selecciona del grupo que consiste en:



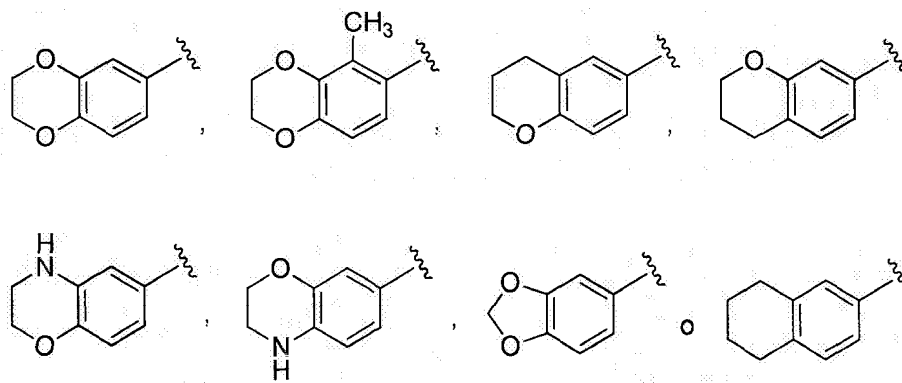
15  $X^3$  se selecciona del grupo que consiste en  $-O-$  y  $-N(R^{8f})-$ ;  
 $Y^3$  es  $-(CR^{9e}R^{9f})_q-$ ;  
 $Z^3$  se selecciona del grupo que consiste en  $-O-$  y  $-N(R^{8g})-$ , o  $Z^3$  está ausente;  
 $R^{6e}$  se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo y alquilo; o  
 $R^{6e}$  forma un aducto de hidroxilácido o un aducto de aminoácido;  
 cada uno de  $R^{7i}$  y  $R^{7j}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano,  
 hidroxilo, amino, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, y alquilitio;  
 20 cada uno de  $R^{8f}$  y  $R^{8g}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;  
 cada uno de  $R^{9e}$  y  $R^{9f}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;  
 q es 1, 2, 3 o 4;  
 $X^4$  se selecciona del grupo que consiste en  $-O-$  y  $-N(R^{8h})-$ ;  
 $Y^4$  es  $-(CR^{9g}R^{9h})_r-$ ;  
 25  $Z^4$  se selecciona del grupo que consiste en  $-O-$  y  $-N(R^{8i})-$ , o  $Z^4$  está ausente;  
 $R^{6g}$  se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo y alquilo; o  
 $R^{6g}$  forma un aducto de hidroxilácido o un aducto de aminoácido  
 cada uno de  $R^{7k}$  y  $R^{7l}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano,  
 hidroxilo, amino, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, y alquilitio;  
 30 cada uno de  $R^{8h}$  y  $R^{8i}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;  
 cada uno de  $R^{9g}$  y  $R^{9h}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;  
 r es 1, 2, 3 o 4;  
 $R^{10e}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y  $-(CR^{11c}R^{11d})_s-B(R^{12c})(R^{12d})$ ; y  
 $R^{10f}$ ,  $R^{10}$  y  $R^{10h}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano,



hidroxi, amino, -N(H)CHO, -N(H)CN, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, hidroxialquilo, arilalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, alcoxi, ariloxi, arilalquilo, alquiltio, carboxamido, sulfonamido, -COR<sup>16</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, -N(R<sup>18</sup>)COR<sup>19</sup>, -N(R<sup>18</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>20</sup> o N(R<sup>18</sup>)C=N(R<sup>21</sup>)-amino; o

R<sup>10f</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxi, amino, -N(H)CHO, -N(H)CN, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, hidroxialquilo, arilalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, alcoxi, ariloxi, arilalquilo, alquiltio, carboxamido, sulfonamida, -COR<sup>16</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, -N(R<sup>18</sup>)COR<sup>19</sup>, -N(R<sup>18</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>20</sup> o N(R<sup>18</sup>)C=N(R<sup>21</sup>)-amino; y

R<sup>10g</sup> y R<sup>10h</sup> tomados junto con dos átomos de carbono adyacentes forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido condensado, heterociclo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido; *por ejemplo*, R<sup>3-3</sup> es:



cada uno de R<sup>11c</sup> y R<sup>11d</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

R<sup>12c</sup> y R<sup>12d</sup> se seleccionan del grupo que consiste en hidroxi y alcoxi; o

R<sup>12c</sup> y R<sup>12d</sup> tomados juntos forman un enlace -O(CR<sup>13c</sup>R<sup>13d</sup>)<sub>n</sub>O-; o

-B(R<sup>12c</sup>)(R<sup>12d</sup>) forma un aducto de flúor;

cada uno de R<sup>13c</sup> y R<sup>13d</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1-4</sub>;

s es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

t es 2, 3 o 4;

cada uno de R<sup>14a</sup> y R<sup>14b</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxi, amino, -N(H)CHO, -N(H)CN, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, hidroxialquilo, arilalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, alcoxi, ariloxi, arilalquilo, alquiltio, carboxamido, sulfonamido, -COR<sup>16</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, N(R<sup>18</sup>)COR<sup>19</sup>, -N(R<sup>18</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>20</sup> o N(R<sup>18</sup>)C=N(R<sup>21</sup>)-amino;

cada uno de R<sup>15a</sup> y R<sup>15b</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxi, amino, -N(H)CHO, -N(H)CN, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, hidroxialquilo, arilalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, alcoxi, ariloxi, arilalquilo, alquiltio, carboxamido, sulfonamido, -COR<sup>16</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, -N(R<sup>18</sup>)COR<sup>19</sup>, -N(R<sup>18</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>20</sup> o N(R<sup>18</sup>)C=N(R<sup>21</sup>)-amino;

R<sup>16</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, haloalquilo, hidroxialquilo, arilalquilo, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alcoxi, ariloxi, y arilalquilo;

R<sup>17</sup> se selecciona del grupo que consiste en haloalquilo, hidroxialquilo, arilalquilo, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R<sup>18</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, arilalquilo, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R<sup>19</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, arilalquilo, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alcoxi, ariloxi, arilalquilo, y amino;

R<sup>20</sup> se selecciona del grupo que consiste en haloalquilo, hidroxialquilo, arilalquilo, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente

sustituido, y amino;

R<sup>21</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, ciano, y nitro; con las condiciones de que:

- 5 a) cuando R<sup>4</sup> sea R<sup>4-5</sup>, R<sup>4-6</sup>, o R<sup>4-7</sup> y R<sup>5</sup> sea R<sup>5-3</sup>, entonces uno de R<sup>10a</sup> o R<sup>10e</sup> no sea hidrógeno; o  
 b) cuando R<sup>4</sup> sea R<sup>4-5</sup>, R<sup>4-6</sup>, o R<sup>4-7</sup> y R<sup>5</sup> sea R<sup>5-4</sup> o R<sup>5-5</sup>, entonces R<sup>10a</sup> no sea hidrógeno,

y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

10 En otra realización, los Compuestos de la divulgación son compuestos que tienen la Fórmula I, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, en la que R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en R<sup>5-1</sup>, R<sup>5-2</sup>, R<sup>5-3</sup>, R<sup>5-4</sup>, y R<sup>5-5</sup>; y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>4</sup> son como se definen en relación con la Fórmula I.

15 En otra realización, los Compuestos de la divulgación son compuestos que tienen la Fórmula I, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, en la que R<sup>4</sup> es R<sup>4-1</sup>; R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en R<sup>5-3</sup>, R<sup>5-4</sup>, y R<sup>5-5</sup>; R<sup>10e</sup> es hidrógeno; y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, y R<sup>3</sup> son como se definen en relación con la Fórmula I.

20 En otras realizaciones, los Compuestos de la divulgación son compuestos que tienen la Fórmula I, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, en la que R<sup>4</sup> es R<sup>4-2</sup>; R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en R<sup>5-3</sup>, R<sup>5-4</sup>, y R<sup>5-5</sup>; R<sup>10e</sup> es hidrógeno; y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, y R<sup>3</sup> son como se definen en relación con la Fórmula I.

En otra realización, los Compuestos de la divulgación son compuestos que tienen la Fórmula I, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, en la que R<sup>4</sup> es R<sup>4-3</sup>; R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en R<sup>5-3</sup>, R<sup>5-4</sup>, y R<sup>5-5</sup>; R<sup>10e</sup> es hidrógeno; y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, y R<sup>3</sup> son como se definen en relación con la Fórmula I.

25 En otra realización, los Compuestos de la divulgación son compuestos que tienen la Fórmula I, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, en la que R<sup>4</sup> es R<sup>4-4</sup>; R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en R<sup>5-3</sup>, R<sup>5-4</sup>, y R<sup>5-5</sup>; R<sup>10e</sup> es hidrógeno; y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, y R<sup>3</sup> son como se definen en relación con la Fórmula I.

30 En otra realización, los Compuestos de la divulgación son compuestos que tienen la Fórmula I, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, en la que R<sup>4</sup> es R<sup>4-5</sup>; R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en R<sup>5-3</sup>, R<sup>5-4</sup>, y R<sup>5-5</sup>; R<sup>10a</sup> es -(CR<sup>11a</sup>R<sup>11b</sup>)<sub>o</sub>-B(R<sup>12a</sup>)(R<sup>12b</sup>); y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, y R<sup>3</sup> son como se definen en relación con la Fórmula I.

35 En otra realización, los Compuestos de la divulgación son compuestos que tienen la Fórmula I, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, en la que R<sup>4</sup> es R<sup>4-5</sup>; R<sup>5</sup> es R<sup>5-3</sup>; R<sup>10e</sup> es -(CR<sup>11c</sup>R<sup>11d</sup>)<sub>s</sub>-B(R<sup>12c</sup>)(R<sup>12a</sup>); y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, y R<sup>3</sup> son como se definen en relación con la Fórmula I.

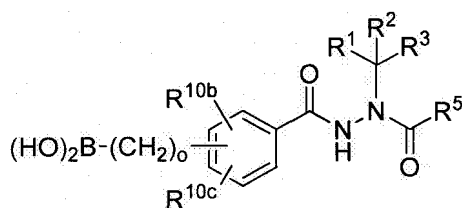
40 En otra realización, los Compuestos de la divulgación son compuestos que tienen la Fórmula I, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, en la que R<sup>4</sup> es R<sup>4-6</sup>; R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en R<sup>5-3</sup>, R<sup>5-4</sup>, y R<sup>5-5</sup>; R<sup>10a</sup> es -(CR<sup>11a</sup>R<sup>11b</sup>)<sub>o</sub>-B(R<sup>12a</sup>)(R<sup>12b</sup>); y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, y R<sup>3</sup> son como se definen en relación con la Fórmula I.

45 En otra realización, los Compuestos de la divulgación son compuestos que tienen la Fórmula I, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, en la que R<sup>4</sup> es R<sup>4-7</sup>; R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en R<sup>5-3</sup>, R<sup>5-4</sup>, y R<sup>5-5</sup>; R<sup>10a</sup> es -(CR<sup>11a</sup>R<sup>11b</sup>)<sub>o</sub>-B(R<sup>12a</sup>)(R<sup>12b</sup>); y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, y R<sup>3</sup> son como se definen en relación con la Fórmula I.

50 En otra realización, los Compuestos de la divulgación son compuestos que tienen la Fórmula I, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, en la que R<sup>4</sup> es R<sup>4-8</sup>; R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en R<sup>5-3</sup>, R<sup>5-4</sup>, y R<sup>5-5</sup>; y R<sup>10a</sup> es -(CR<sup>11a</sup>R<sup>11b</sup>)<sub>o</sub>-B(R<sup>12a</sup>)(R<sup>12b</sup>); y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, y R<sup>3</sup> son como se definen en relación con la Fórmula I.

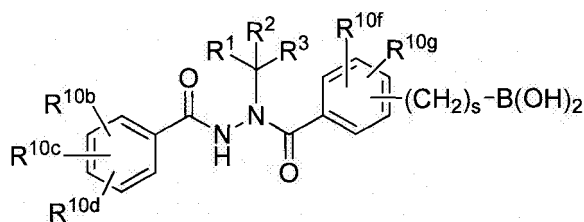
55 En otra realización, los Compuestos de la divulgación son compuestos que tienen la Fórmula I, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, en la que R<sup>4</sup> es R<sup>4-9</sup>; R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en R<sup>5-3</sup>, R<sup>5-4</sup>, y R<sup>5-5</sup>; y R<sup>10e</sup> es hidrógeno; y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, y R<sup>3</sup> son como se definen en relación con la Fórmula I.

En otra realización, los Compuestos de la divulgación son compuestos que tienen la Fórmula II:



en la que R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en R<sup>5-3</sup>, R<sup>5-4</sup>, y R<sup>5-5</sup>; y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>10b</sup>, R<sup>10c</sup>, y o son como se definen en relación con la Fórmula I, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos. En una realización adicional, o es 0. En una realización adicional, cada uno de R<sup>10b</sup> y R<sup>10c</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxilalquilo, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>. En otra realización, cada uno de R<sup>10b</sup> y R<sup>10c</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxilalquilo, y alcoxi C<sub>1-4</sub>. En una realización adicional, R<sup>5</sup> es 3,5-dimetilfenilo.

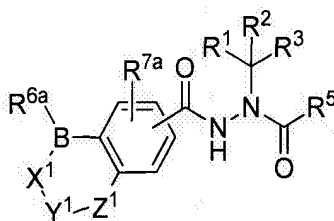
En otra realización, los Compuestos de la divulgación son compuestos que tienen la Fórmula III:



III

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>10b</sup>, R<sup>10c</sup>, R<sup>10d</sup>, R<sup>10f</sup>, R<sup>10g</sup> y s son como se definen en relación con la Fórmula I, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos. En una realización adicional, s es 0. En una realización adicional, R<sup>10b</sup>, R<sup>10c</sup>, y R<sup>10d</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>; o R<sup>10b</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>; y R<sup>10c</sup> y R<sup>10d</sup> tomados junto con dos átomos de carbono adyacentes forman un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido condensado, heterociclo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido.

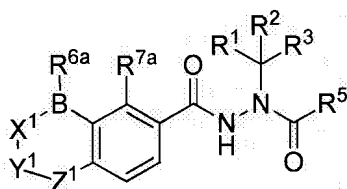
En otra realización, los Compuestos de la divulgación son compuestos que tienen la Fórmula IV:



IV

en la que R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en R<sup>5-3</sup>, R<sup>5-4</sup> y R<sup>5-5</sup>; R<sup>10e</sup> es hidrógeno; R<sup>6a</sup> es hidroxilo; y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>7a</sup>, X<sup>1</sup>, Y<sup>1</sup>, y Z<sup>1</sup> son como se definen en relación con la Fórmula I, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos. En una realización adicional, R<sup>7a</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, y alquilo. En una realización adicional, Z<sup>1</sup> está ausente. En una realización adicional, Z<sup>1</sup> es -O-. En una realización adicional, Z<sup>1</sup> es -N(H)-. En una realización adicional, X<sup>1</sup> es -O-. En una realización adicional, X<sup>1</sup> es -N(H)-. En una realización adicional, R<sup>9a</sup> y R<sup>9b</sup> se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno y metilo. En una realización adicional, Z<sup>1</sup> está ausente y m es 1, 2 o 3. En una realización adicional, Z<sup>1</sup> está ausente y m es 1. En una realización adicional, R<sup>5</sup> es 3,5-dimetilfenilo.

En otra realización, los Compuestos de la divulgación son compuestos que tienen la Fórmula V:

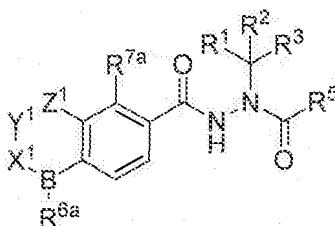


V

en la que R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en R<sup>5-3</sup>, R<sup>5-4</sup> y R<sup>5-5</sup>; R<sup>10e</sup> es hidrógeno; R<sup>6a</sup> es hidroxilo; y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>7a</sup>, X<sup>1</sup>, Y<sup>1</sup>, y Z<sup>1</sup> son como se definen en relación con la Fórmula I, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos. En una realización adicional, R<sup>7a</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, y alquilo. En una realización adicional, Z<sup>1</sup> está ausente. En una realización adicional, Z<sup>1</sup> es -O-. En una realización adicional, Z<sup>1</sup> es -N(H)-. En una realización adicional, X<sup>1</sup> es -O-. En una realización adicional, X<sup>1</sup> es -N(H)-. En una realización adicional, R<sup>9a</sup> y R<sup>9b</sup> se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno y metilo. En una realización adicional, Z<sup>1</sup> está ausente y m es 1, 2 o 3. En una realización adicional, Z<sup>1</sup> está ausente y m es 1. En una

realización adicional, R<sup>5</sup> es 3,5-dimetilfenilo.

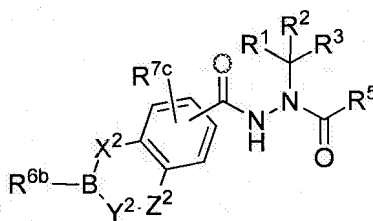
En otra realización, los Compuestos de la divulgación son compuestos que tienen la Fórmula VI:



VI

en la que R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en R<sup>5</sup>-3, R<sup>5</sup>-4 y R<sup>5</sup>-5; R<sup>10e</sup> es hidrógeno; R<sup>6a</sup> es hidroxilo; y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>7a</sup>, X<sup>1</sup>, Y<sup>1</sup>, y Z<sup>1</sup> son como se definen en relación con la Fórmula I, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos. En una realización adicional, R<sup>7a</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, y alquilo. En una realización adicional, Z<sup>1</sup> está ausente. En una realización adicional, Z<sup>1</sup> es -O-. En una realización adicional, Z<sup>1</sup> es -N(H)-. En una realización adicional, X<sup>1</sup> es -O-. En una realización adicional, X<sup>1</sup> es -N(H)-. En una realización adicional, R<sup>9a</sup> y R<sup>9b</sup> se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno y metilo. En una realización adicional, Z<sup>1</sup> está ausente y m es 1, 2 o 3. En una realización adicional, Z<sup>1</sup> está ausente y m es 1. En una realización adicional, R<sup>5</sup> es 3,5-dimetilfenilo.

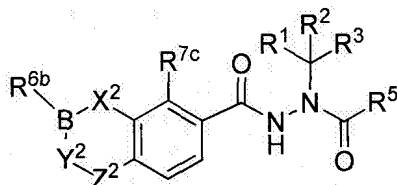
En otra realización, los Compuestos de la divulgación son compuestos que tienen la Fórmula VII:



VII

en la que R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en R<sup>5</sup>-3, R<sup>5</sup>-4 y R<sup>5</sup>-5; R<sup>6b</sup> es hidroxilo; R<sup>10e</sup> es hidrógeno, y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>7c</sup>, X<sup>2</sup>, Y<sup>2</sup>, y Z<sup>2</sup> son como se definen en relación con la Fórmula I, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos. En una realización adicional, R<sup>7c</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, y alquilo. En una realización adicional, Z<sup>2</sup> está ausente. En una realización adicional, Z<sup>2</sup> es -O-. En una realización adicional, Z<sup>2</sup> es -N(H)-. En una realización adicional, X<sup>2</sup> es -O-. En una realización adicional, X<sup>2</sup> es -N(H)-. En una realización adicional, R<sup>9c</sup> y R<sup>9d</sup> se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno y metilo. En una realización adicional, Z<sup>2</sup> está ausente y n es 1, 2 o 3. En una realización adicional, Z<sup>2</sup> está ausente y n es 1. En una realización adicional, R<sup>5</sup> es 3,5-dimetilfenilo.

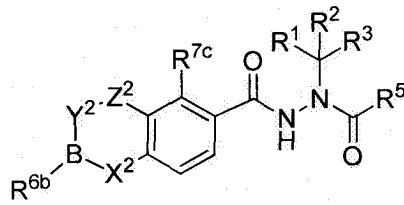
En otra realización, los Compuestos de la divulgación son compuestos que tienen la Fórmula VIII:



VIII

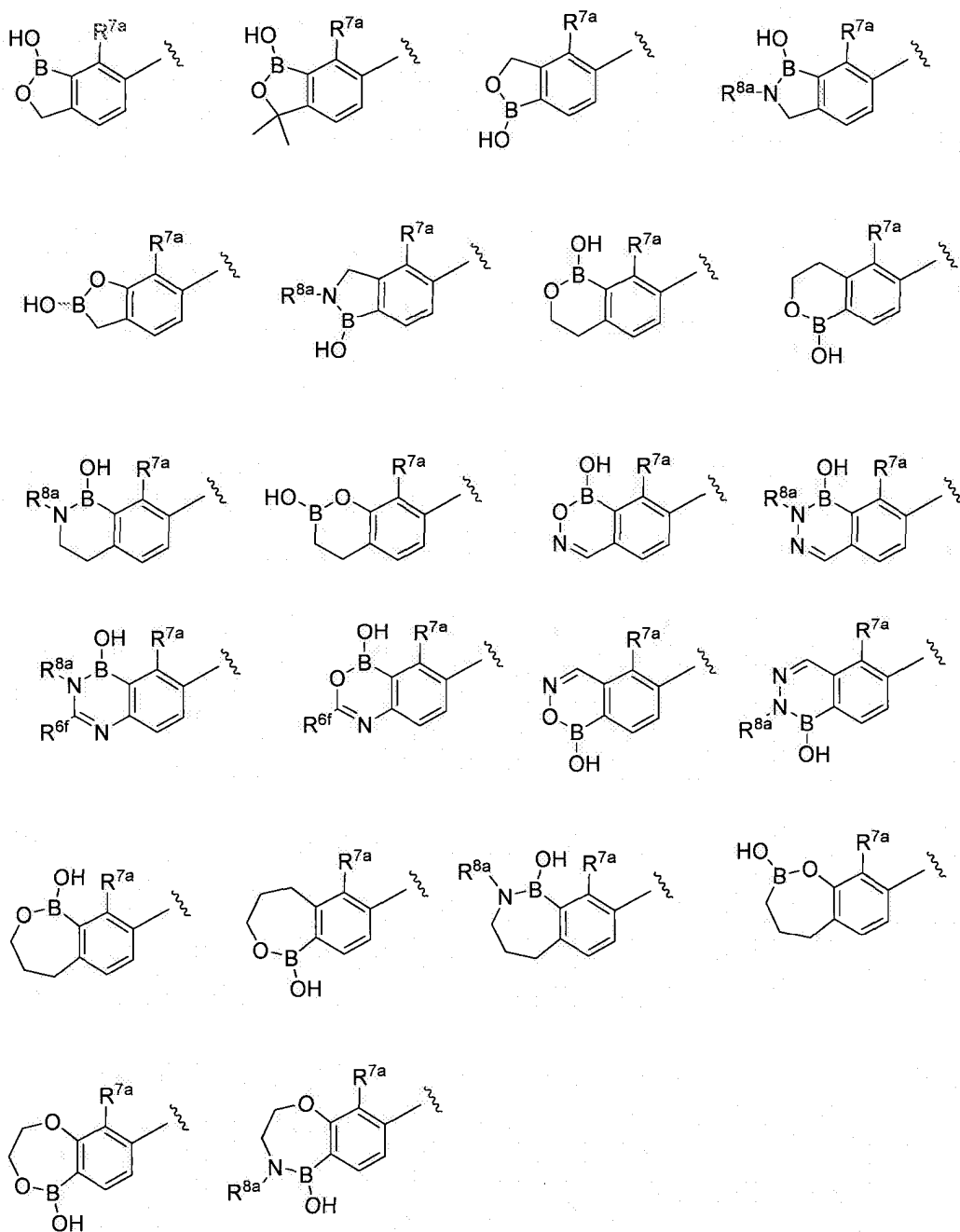
en la que R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en R<sup>5</sup>-3, R<sup>5</sup>-4 y R<sup>5</sup>-5; R<sup>6b</sup> es hidroxilo; R<sup>10e</sup> es hidrógeno, y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>7c</sup>, X<sup>2</sup>, Y<sup>2</sup>, y Z<sup>2</sup> son como se definen en relación con la Fórmula I, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos. En una realización adicional, R<sup>7c</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, y alquilo. En una realización adicional, Z<sup>2</sup> está ausente. En una realización adicional, Z<sup>2</sup> es -O-. En una realización adicional, Z<sup>2</sup> es -N(H)-. En una realización adicional, X<sup>2</sup> es -O-. En una realización adicional, X<sup>2</sup> es -N(H)-. En una realización adicional, R<sup>9c</sup> y R<sup>9d</sup> se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno y metilo. En una realización adicional, Z<sup>2</sup> está ausente y n es 1, 2 o 3. En una realización adicional, Z<sup>2</sup> está ausente y n es 1. En una realización adicional, R<sup>5</sup> es 3,5-dimetilfenilo.

En otra realización, los Compuestos de la divulgación son compuestos que tienen la Fórmula IX:

**IX**

- 5 en la que R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en R<sup>5-3</sup>, R<sup>5-4</sup> y R<sup>5-5</sup>; R<sup>6b</sup> es hidroxilo; R<sup>10e</sup> es hidrógeno, y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>7c</sup>, X<sup>2</sup>, Y<sup>2</sup>, y Z<sup>2</sup> son como se definen en relación con la Fórmula I, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos. En una realización adicional, R<sup>7c</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, y alquilo. En una realización adicional, Z<sup>2</sup> está ausente. En una realización adicional, Z<sup>2</sup> es -O-. En una realización adicional, Z<sup>2</sup> es -N(H)-. En una realización adicional, X<sup>2</sup> es -O-. En una realización adicional, X<sup>2</sup> es -N(H)-. En una realización adicional, R<sup>9c</sup> y R<sup>9d</sup> se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno y metilo. En una realización adicional, Z<sup>2</sup> está ausente y n es 1, 2 o 3. En una realización adicional, Z<sup>2</sup> está ausente y n es 1. En una realización adicional, R<sup>5</sup> es 3,5-dimetilfenilo.
- 10

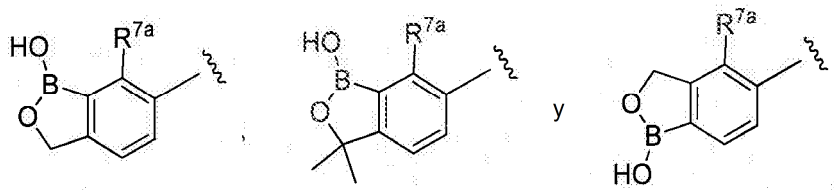
En otra realización, los Compuestos de la divulgación son compuestos que tienen la Fórmula I, en la que R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en:



5 R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en R<sup>5-3</sup>, R<sup>5-4</sup>, y R<sup>5-5</sup>; R<sup>10e</sup> es hidrógeno; y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, y R<sup>3</sup> son como se definen en relación con la Fórmula I, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos. En una realización adicional, R<sup>7a</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>; R<sup>8a</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1-4</sub>; y R<sup>6f</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxilo, y -NH<sub>2</sub>.

10 En otra realización, los Compuestos de la divulgación son compuestos que tienen la Fórmula I, en la que:

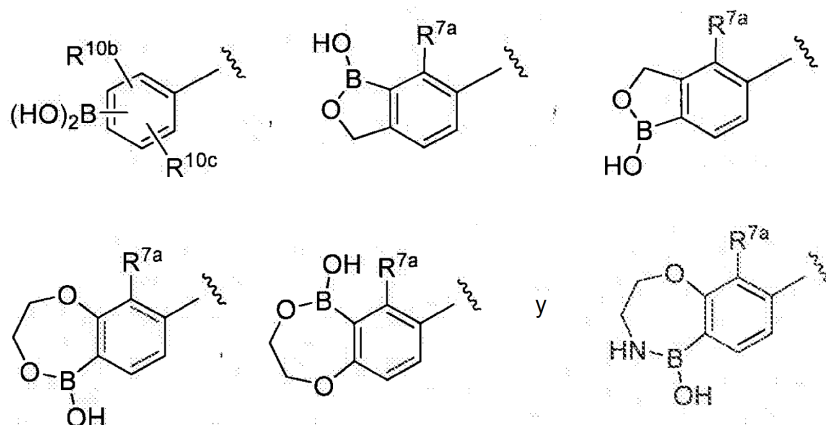
- R<sup>4</sup> es R<sup>4-5</sup>;
- R<sup>10a</sup> es hidrógeno;
- R<sup>10b</sup>, R<sup>10c</sup>, y R<sup>10d</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, amino, ciano, -N(H)CHO, -N(H)CN, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>; o
- 15 R<sup>10b</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, -N(H)CHO, -N(H)CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>; y
- R<sup>10c</sup> y R<sup>10d</sup> tomados junto con dos átomos de carbono adyacentes forman un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido condensado, heterociclo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido;
- R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en:



5  $R^{7a}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , y haloalcoxi  $C_{1-4}$ ; y  $R^1$ ,  $R^2$ , y  $R^3$  son como se definen en relación con la Fórmula I, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

10 En otra realización, los Compuestos de la divulgación son compuestos que tienen la Fórmula I, en la que:

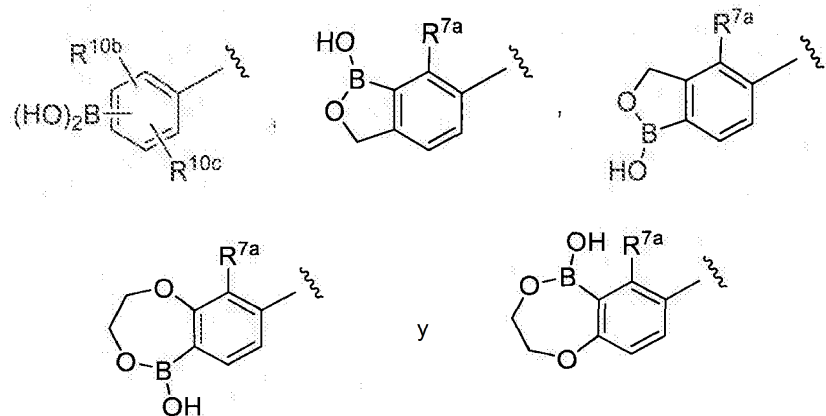
$R^4$  se selecciona del grupo que consiste en:



15  $R^5$  se selecciona del grupo que consiste en  $R^{5-3}$ ,  $R^{5-4}$ , y  $R^{5-5}$ ;  $R^{10e}$  es hidrógeno; y  $R^1$ ,  $R^2$ , y  $R^3$  son como se definen en relación con la Fórmula I, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

20 En otra realización, los Compuestos de la divulgación son compuestos que tienen la Fórmula I, en la que:

$R^4$  se selecciona del grupo que consiste en:



25  $R^5$  se selecciona del grupo que consiste en  $R^{5-3}$ ,  $R^{5-4}$ , y  $R^{5-5}$ ; y  $R^{10e}$  es hidrógeno.

30 En otra realización, los Compuestos de la divulgación son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas I-IX, en las que  $R^1$  es alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido;  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y

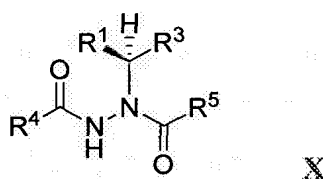
alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido; R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido; y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen en relación con la Fórmula I, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

- 5 En otra realización, los Compuestos de la divulgación son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas I-IX, en las que R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, y n-butilo; R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo; y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen en relación con la Fórmula I, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos. En una realización adicional, R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en metilo y terc-butilo. En una realización adicional, R<sup>2</sup> es hidrógeno y R<sup>3</sup> es terc-butilo.
- 10 En otra realización, los Compuestos de la divulgación son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas I-IX, en las que R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido; R<sup>2</sup> es hidrógeno; R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en fenilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, y pirimidinilo opcionalmente sustituido; y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen en relación con la Fórmula I, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos. En una realización adicional, R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en piridilo opcionalmente sustituido y
- 15 pirimidinilo opcionalmente sustituido;  
En otra realización, los Compuestos de la divulgación son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas I-IX, en las que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, y R<sup>3</sup> son cada uno metilo; y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen en relación con la Fórmula I, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.
- 20 En otra realización, los Compuestos de la divulgación son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas I-IX, en las que el compuesto no muestra actividad óptica, *es decir*, el compuesto es aquiral o racémico, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 25 En otra realización, los Compuestos de la divulgación son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas I-IX, en las que el átomo de carbono que lleva R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, y R<sup>3</sup> es un átomo de carbono asimétrico y la configuración absoluta de dicho átomo de carbono asimétrico es *R*, *es decir*, el compuesto está enantioméricamente enriquecido en el isómero *R*, y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo. En una realización adicional, los Compuestos de la divulgación son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas I-IX, en las que el exceso enantiomérico del isómero *R* es de al menos aproximadamente el 60 %, *por ejemplo*, al menos aproximadamente el
- 30 65%, al menos aproximadamente el 70%, al menos aproximadamente el 75%, al menos aproximadamente el 80%, al menos aproximadamente el 85%, al menos aproximadamente el 90%, al menos aproximadamente el 91%, al menos aproximadamente el 92%, al menos aproximadamente el 93%, al menos aproximadamente el 94%, al menos aproximadamente el 95%, al menos aproximadamente el 96%, al menos aproximadamente el 97%, al menos aproximadamente el 98%, o al menos aproximadamente el 99%. En una realización adicional, el exceso enantiomérico del isómero *R* es de al menos aproximadamente el 90%. En una realización adicional, el exceso enantiomérico del isómero *R* es de al menos aproximadamente el 95%. En una realización adicional, el exceso enantiomérico del isómero *R* es de al menos aproximadamente el 98%. En una realización adicional, el exceso enantiomérico del isómero *R* es de al menos aproximadamente el 98%.

- 40 En otra realización, los Compuestos de la divulgación son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas I-IX, en las que el átomo de carbono que lleva R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, y R<sup>3</sup> es un átomo de carbono asimétrico y la configuración absoluta de dicho átomo de carbono asimétrico es *S*, *es decir*, el compuesto está enantioméricamente enriquecido en el isómero *S*, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo. En una realización adicional, los Compuestos de la divulgación son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas I-IX, en las que el exceso enantiomérico del isómero *S* es de al menos aproximadamente el 60%, *por ejemplo*, al menos aproximadamente el
- 45 65%, al menos aproximadamente el 70%, al menos aproximadamente el 75%, al menos aproximadamente el 80%, al menos aproximadamente el 85%, al menos aproximadamente el 90%, al menos aproximadamente el 91%, al menos aproximadamente el 92%, al menos aproximadamente el 93%, al menos aproximadamente el 94%, al menos aproximadamente el 95%, al menos aproximadamente el 96%, al menos aproximadamente el 97%, al menos aproximadamente el 98%, o al menos aproximadamente el 99%. En una realización adicional, el exceso enantiomérico del isómero *S* es de al menos aproximadamente el 90%. En una realización adicional, el exceso enantiomérico del isómero *S* es de al menos aproximadamente el 95%. En una realización adicional, el exceso enantiomérico del isómero *S* es de al menos aproximadamente el 98%. En una realización adicional, el exceso enantiomérico del isómero *S* es de al menos aproximadamente el 99%.

- 55 En otra realización, los Compuestos de la divulgación son compuestos que tienen la Fórmula X:

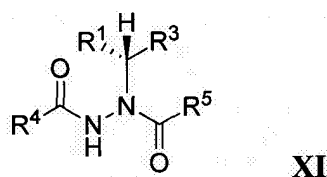


- 60 en la que R<sup>1</sup> no es igual a R<sup>3</sup>, y R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, y R<sup>5</sup> son como se definen en relación con la Fórmula I, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos. En una realización adicional, el exceso enantiomérico de



un compuesto que tiene la Fórmula X, en una mezcla de compuestos que tienen las Fórmulas X y XI, es de al menos aproximadamente el 60%, *por ejemplo*, al menos aproximadamente el 65%, al menos aproximadamente el 70%, al menos aproximadamente el 75%, al menos aproximadamente el 80%, al menos aproximadamente el 85%, al menos aproximadamente el 90%, al menos aproximadamente el 91%, al menos aproximadamente el 92%, al menos aproximadamente el 93%, al menos aproximadamente el 94%, al menos aproximadamente el 95%, al menos aproximadamente el 96%, al menos aproximadamente el 97%, al menos aproximadamente el 98%, o al menos aproximadamente el 99%. En una realización adicional, el exceso enantiomérico de un compuesto que tiene la Fórmula X es de al menos aproximadamente el 90%. En una realización adicional, el exceso enantiomérico de un compuesto que tiene la Fórmula X es de al menos aproximadamente el 95%. En una realización adicional, el exceso enantiomérico de un compuesto que tiene la Fórmula X es de al menos aproximadamente el 98%. En una realización adicional, el exceso enantiomérico de un compuesto que tiene la Fórmula X es de al menos aproximadamente el 99%.

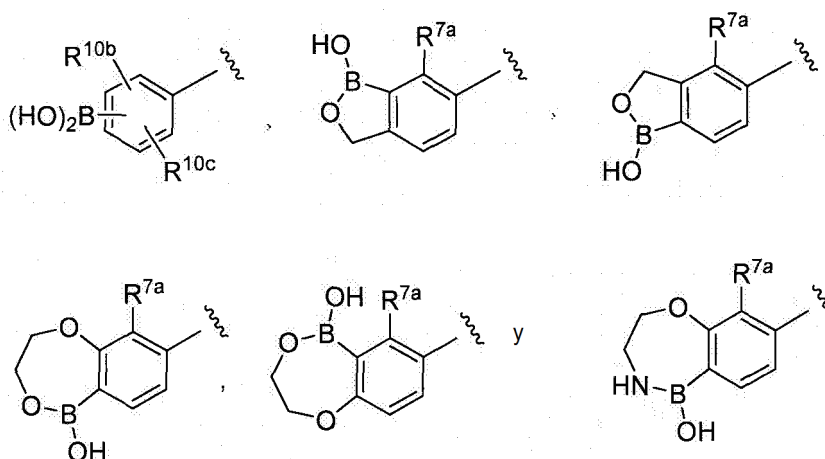
En otra realización, los Compuestos de la divulgación son compuestos que tienen la Fórmula XI:



en la que R<sup>1</sup> no es igual a R<sup>3</sup>, y R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, y R<sup>5</sup> son como se definen en relación con la Fórmula I, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos. En una realización adicional, el exceso enantiomérico de un compuesto que tiene la Fórmula XI, en una mezcla de compuestos que tienen la Fórmula X y XI, es de al menos aproximadamente el 60%, *por ejemplo*, al menos aproximadamente el 65%, al menos aproximadamente el 70%, al menos aproximadamente el 75%, al menos aproximadamente el 80%, al menos aproximadamente el 85%, al menos aproximadamente el 90%, al menos aproximadamente el 91%, al menos aproximadamente el 92%, al menos aproximadamente el 93%, al menos aproximadamente el 94%, al menos aproximadamente el 95%, al menos aproximadamente el 96%, al menos aproximadamente el 97%, al menos aproximadamente el 98% o al menos aproximadamente el 99%. En una realización adicional, el exceso enantiomérico de un compuesto que tiene la Fórmula XI es de al menos aproximadamente el 90%. En una realización adicional, el exceso enantiomérico de un compuesto que tiene la Fórmula XI es de al menos aproximadamente el 95%. En una realización adicional, el exceso enantiomérico de un compuesto que tiene la Fórmula XI es de al menos aproximadamente el 98%. En una realización adicional, el exceso enantiomérico de un compuesto que tiene la Fórmula XI es de al menos aproximadamente el 99%.

En otra realización, los Compuestos de la divulgación son compuestos que tienen la Fórmula X o XI, en las que:

R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en:



R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en R<sup>5</sup>-3, R<sup>5</sup>-4, y R<sup>5</sup>-5;

R<sup>10e</sup> es hidrógeno; y

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, y R<sup>3</sup> son como se definen en relación con la Fórmula I, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos. En una realización adicional, R<sup>7a</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>. En una realización adicional, cada uno de R<sup>10b</sup> y R<sup>10c</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxialquilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>. En una realización adicional, cada uno de

R<sup>10b</sup> y R<sup>10c</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxilquilo, y alcoxi C<sub>1-4</sub>. En una realización adicional, R<sup>5</sup> es R<sup>5-3</sup>. En una realización adicional, cada uno de R<sup>10f</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>10h</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>. En una realización adicional, R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en etilo y n-propilo y R<sup>3</sup> es terc-butilo. En una realización adicional, R<sup>1</sup> es terc-butilo y R<sup>3</sup> es fenilo opcionalmente sustituido. En una realización adicional, R<sup>5</sup> es 3,5-dimetilfenilo.

En otra realización, los Compuestos de la divulgación son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas I-XI, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, en las que R<sup>4</sup> es R<sup>4-1</sup> o R<sup>4-8</sup>; R<sup>6a</sup> forma un aducto de hidroxilácido, y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>5</sup> son como se definen en relación con la Fórmula I, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

En otra realización, los Compuestos de la divulgación son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas I-XI, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, en las que R<sup>4</sup> es R<sup>4-2</sup>; R<sup>6b</sup> forma un aducto de hidroxilácido; y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>5</sup> son como se definen en relación con la Fórmula I, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

En otra realización, los Compuestos de la divulgación son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas I-XI, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, en las que R<sup>4</sup> es R<sup>4-3</sup>; R<sup>6c</sup> forma un aducto de hidroxilácido, y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>5</sup> son como se definen en relación con la Fórmula I, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

En otra realización, los Compuestos de la divulgación son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas I-XI, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, en las que R<sup>4</sup> es R<sup>4-4</sup>; R<sup>6d</sup> forma un aducto de hidroxilácido, y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen en relación con la Fórmula I, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

En otra realización, los Compuestos de la divulgación son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas I-XI, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, en las que R<sup>5</sup> es R<sup>5-1</sup>; R<sup>6e</sup> forma un aducto de hidroxilácido, y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>4</sup> son como se definen en relación con la Fórmula I, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

En otra realización, los Compuestos de la divulgación son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas I-XI, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, en las que R<sup>5</sup> es R<sup>5-2</sup>; R<sup>6g</sup> forma un aducto de hidroxilácido, y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>4</sup> son como se definen en relación con la Fórmula I, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

En otra realización, los Compuestos de la divulgación son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas I-XI, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, en las que R<sup>4</sup> es R<sup>4-1</sup> o R<sup>4-8</sup>; R<sup>6a</sup> forma un aducto de aminoácido, y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>5</sup> son como se definen en relación con la Fórmula I, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

En otra realización, los Compuestos de la divulgación son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas I-XI, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, en las que R<sup>4</sup> es R<sup>4-2</sup>; R<sup>6b</sup> forma un aducto de aminoácido; y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>5</sup> son como se definen en relación con la Fórmula I, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

En otra realización, los Compuestos de la divulgación son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas I-XI, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, en las que R<sup>4</sup> es R<sup>4-3</sup>; R<sup>6c</sup> forma un aducto de aminoácido, y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>5</sup> son como se definen en relación con la Fórmula I, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

En otra realización, los Compuestos de la divulgación son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas I-XI, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, en las que R<sup>4</sup> es R<sup>4-4</sup>; R<sup>6d</sup> forma un aducto de aminoácido, y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen en relación con la Fórmula I, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

En otra realización, los Compuestos de la divulgación son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas I-XI, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, en las que R<sup>5</sup> es R<sup>5-1</sup>; R<sup>6e</sup> forma un aducto de aminoácido, y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>4</sup> son como se definen en relación con la Fórmula I, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

En otra realización, los Compuestos de la divulgación son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas I-XI, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, en las que R<sup>5</sup> es R<sup>5-2</sup>; R<sup>6g</sup> forma un aducto de aminoácido, y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>4</sup> son como se definen en relación con la Fórmula I, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

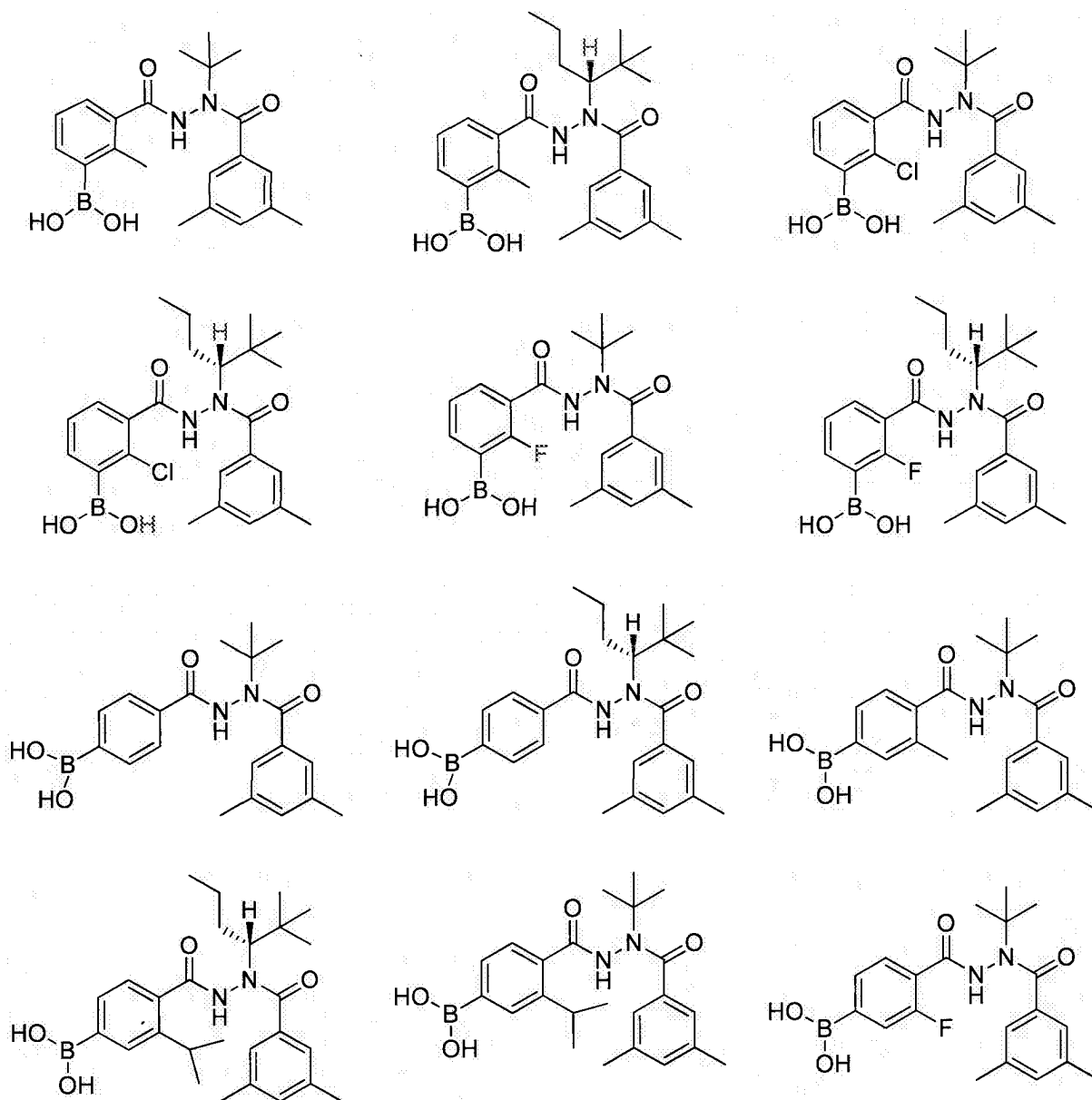
En otra realización, los Compuestos de la divulgación son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas I-XI, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, en las que R<sup>4</sup> es R<sup>4-5</sup>, R<sup>4-6</sup>, o R<sup>4-7</sup>; R<sup>10a</sup> es - (CR<sup>11a</sup>R<sup>11b</sup>)<sub>o</sub>-B(R<sup>12a</sup>)(R<sup>12b</sup>); - B(R<sup>12c</sup>)(R<sup>12d</sup>) forma un aducto de flúor; y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>5</sup> son como se definen en relación con la Fórmula I, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

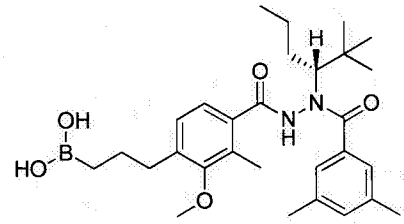
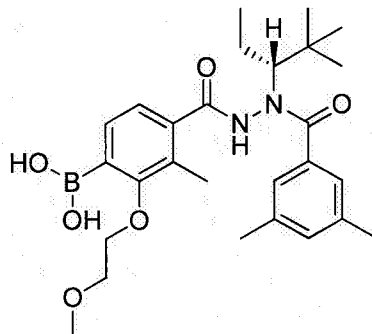
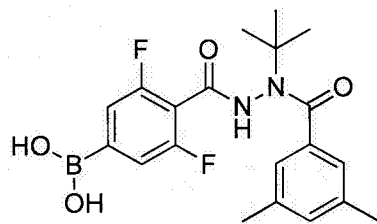
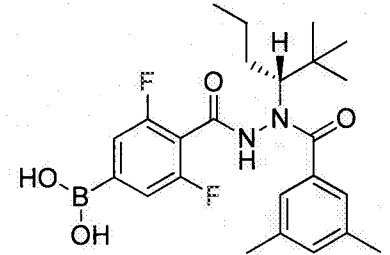
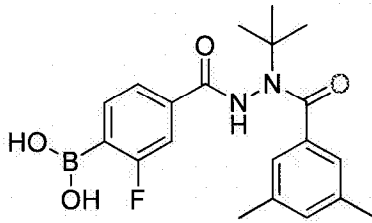
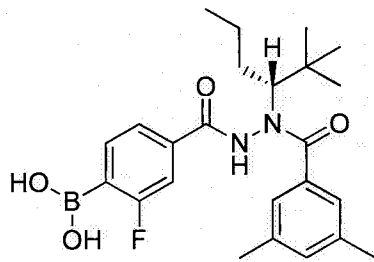
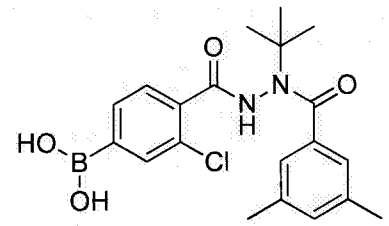
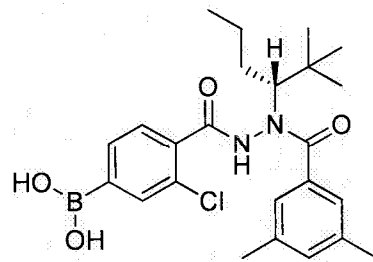
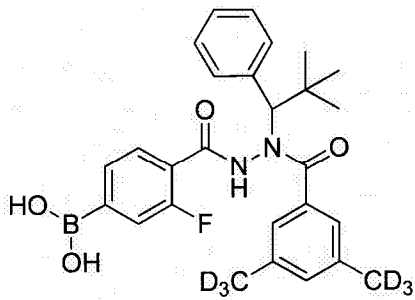
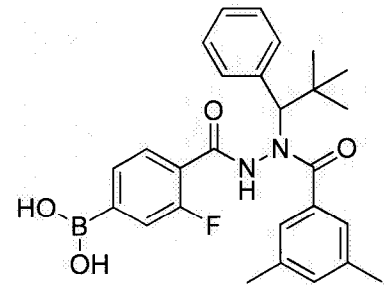
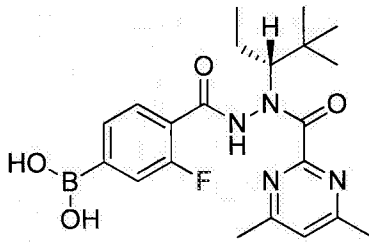
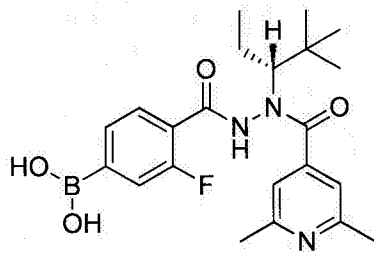
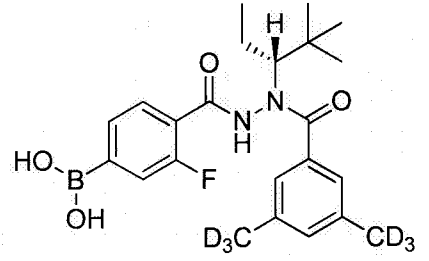
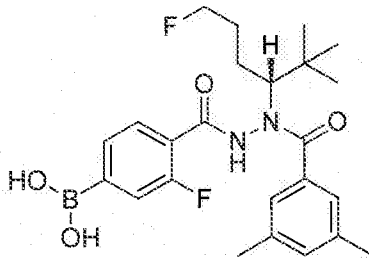
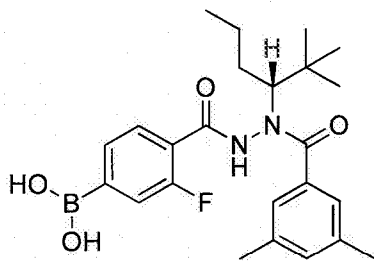
5

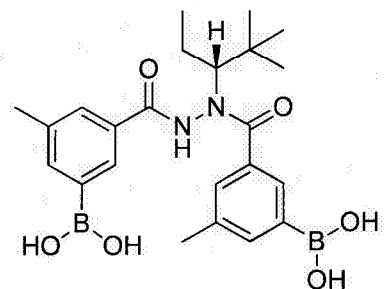
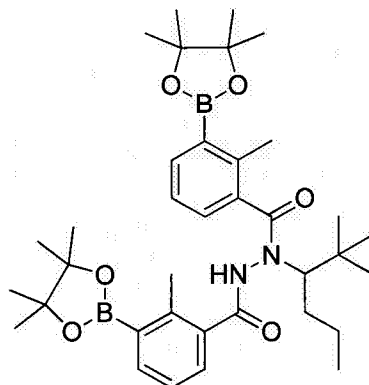
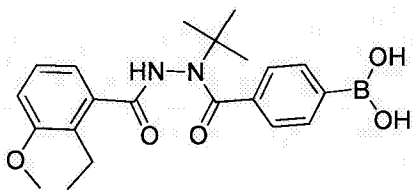
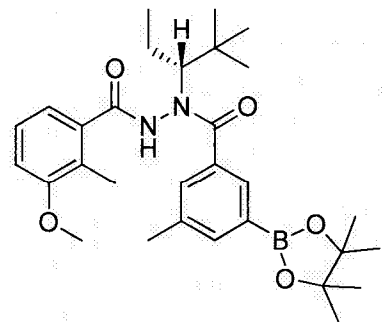
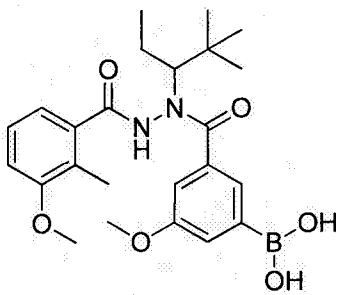
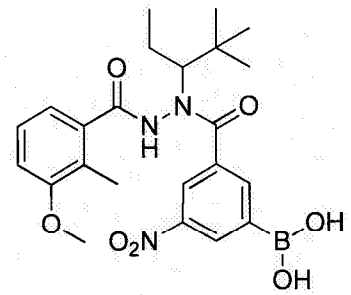
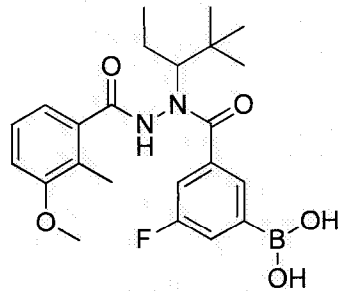
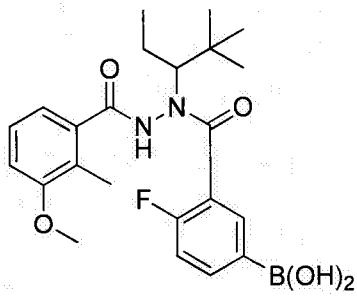
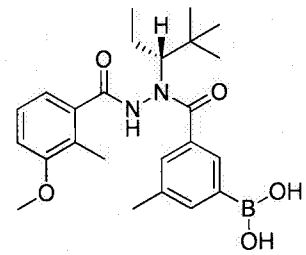
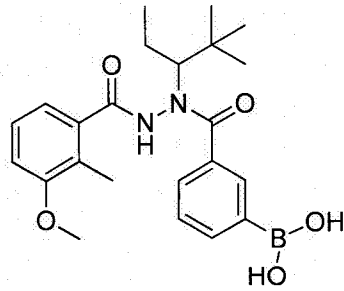
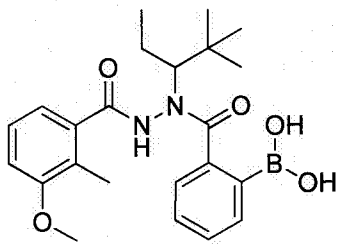
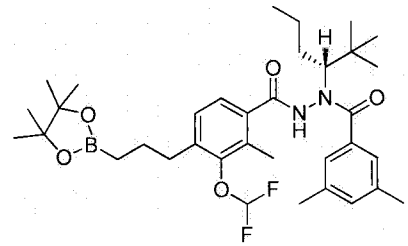
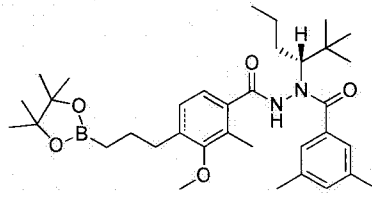
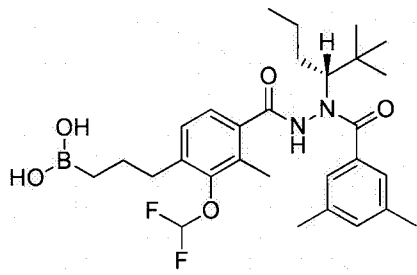
En otra realización, los Compuestos de la divulgación son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas I-XI, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, en las que R<sup>4</sup> es R<sup>4-5</sup>, R<sup>4-6</sup>, o R<sup>4-7</sup>; R<sup>10e</sup> es - (CR<sup>11c</sup>R<sup>11d</sup>)<sub>s</sub>-B(R<sup>12c</sup>)(R<sup>12d</sup>); -B(R<sup>12a</sup>)(R<sup>12b</sup>) forma un aducto de flúor; y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>5</sup> son como se definen en relación con la Fórmula I, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

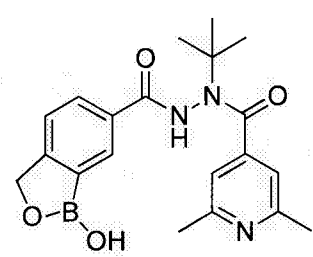
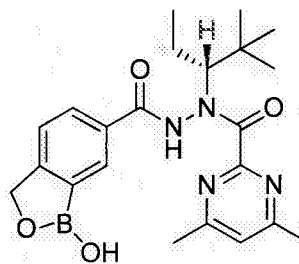
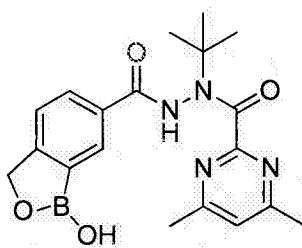
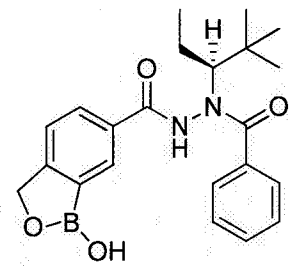
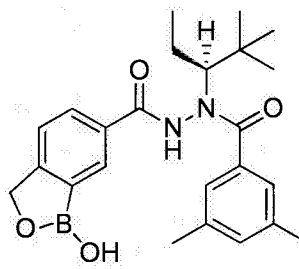
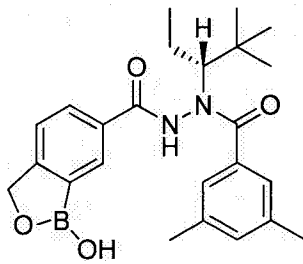
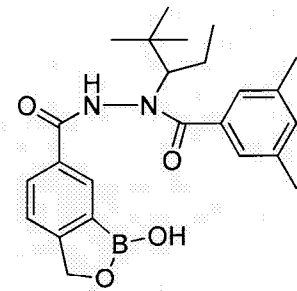
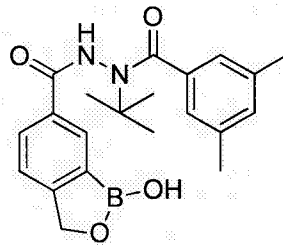
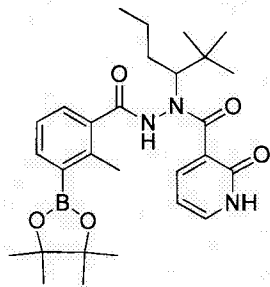
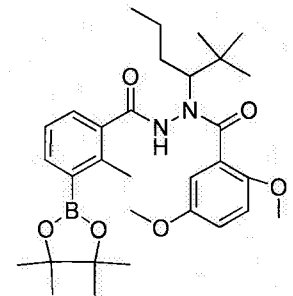
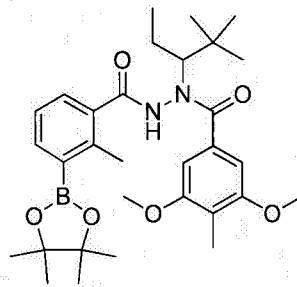
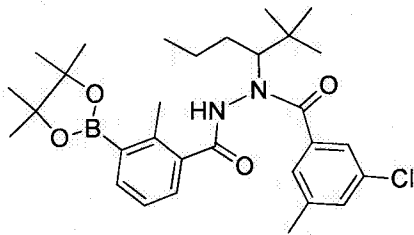
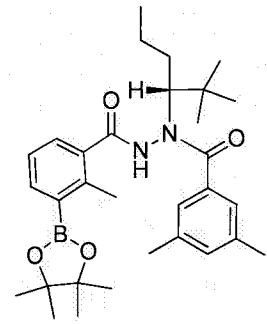
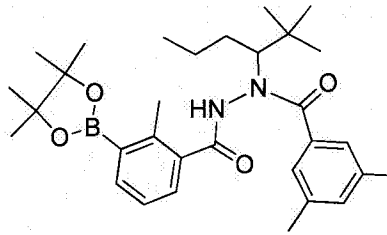
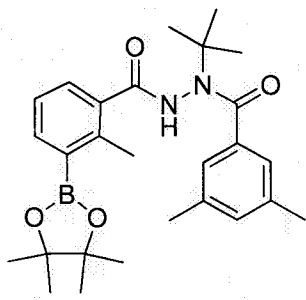
10

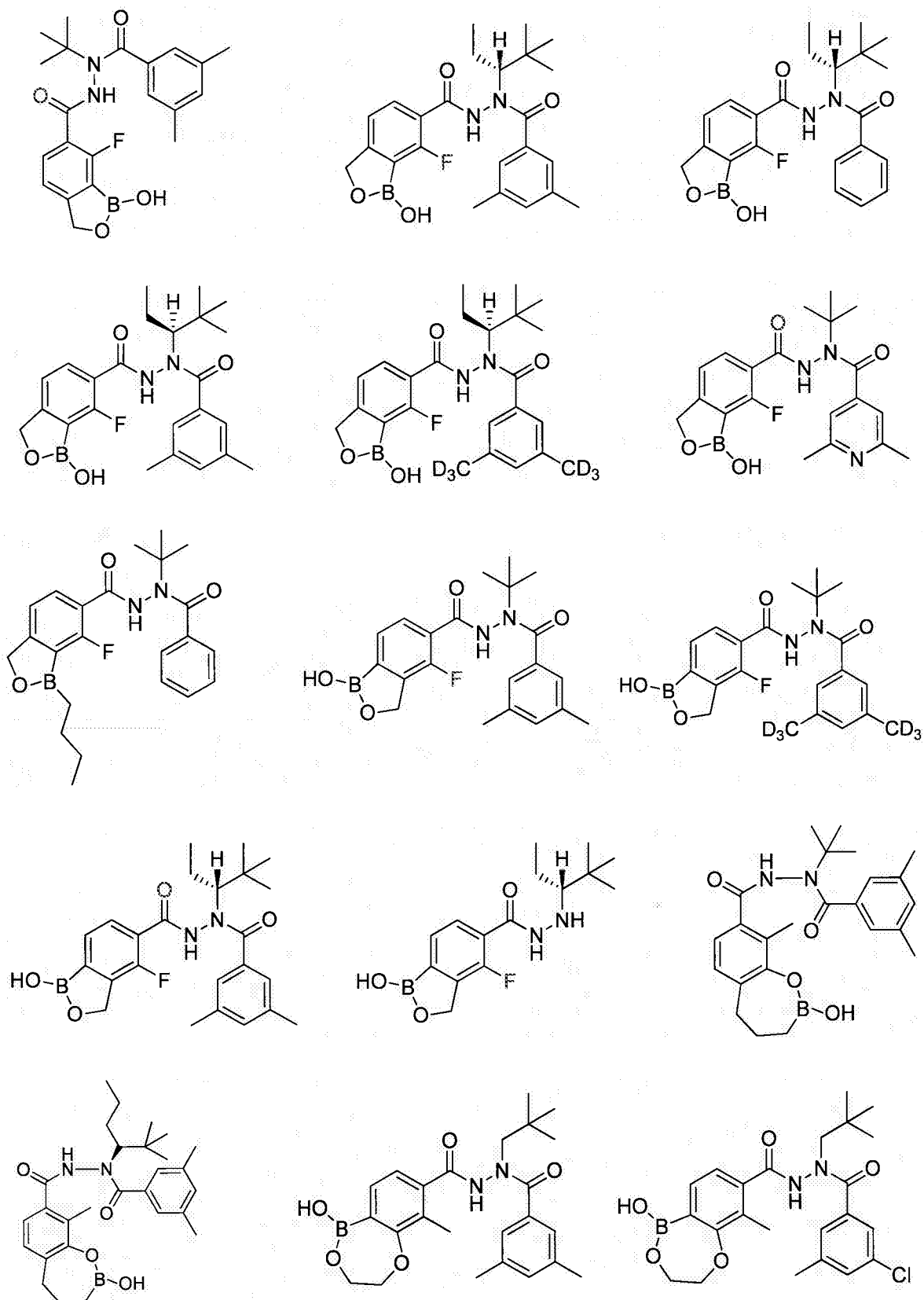
En otra realización, los Compuestos de la divulgación son compuestos que tienen la fórmula:

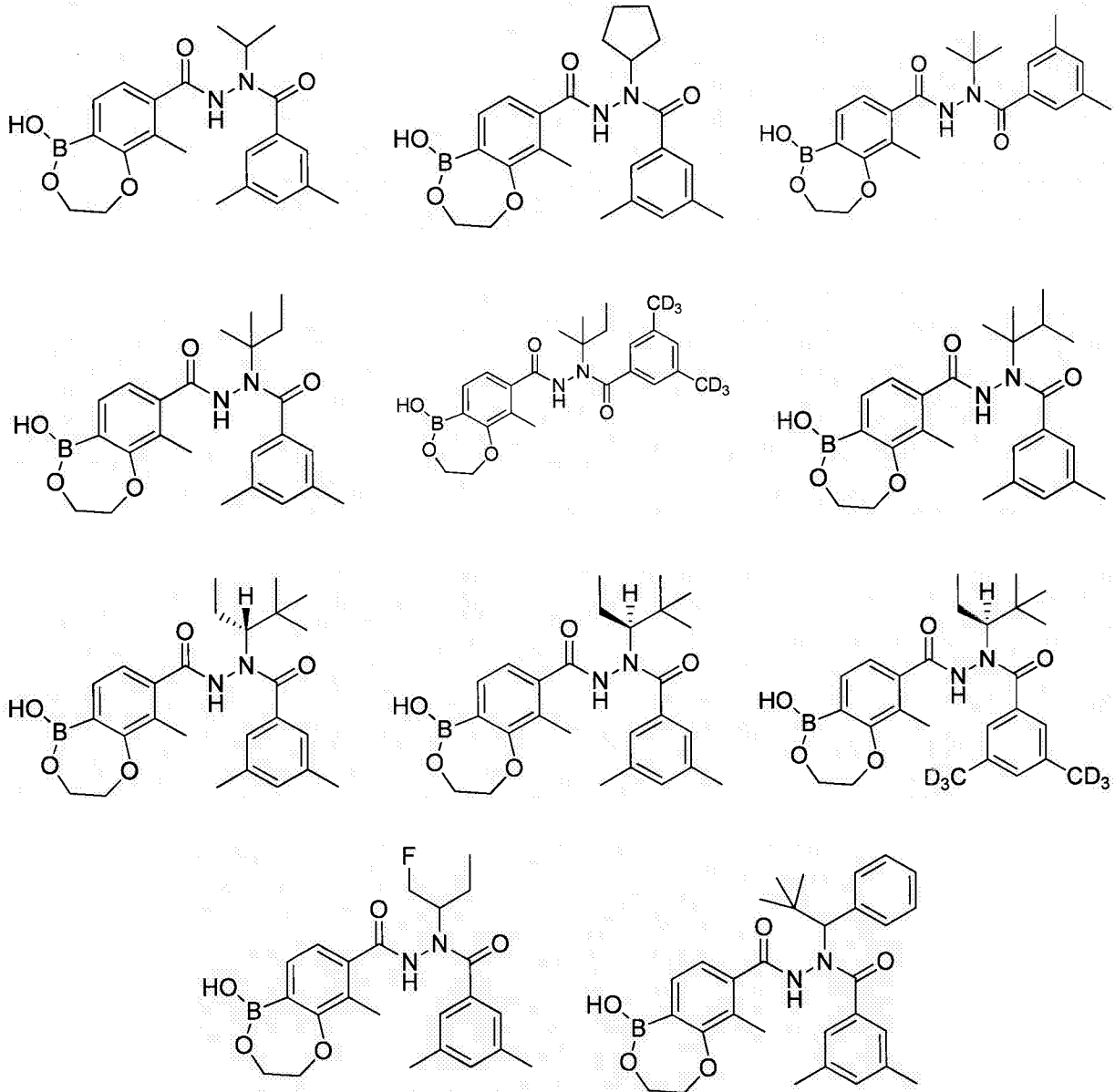












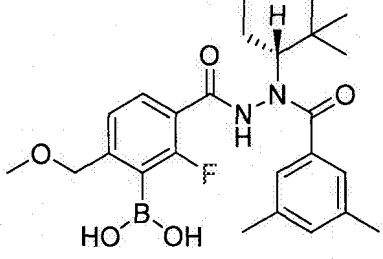
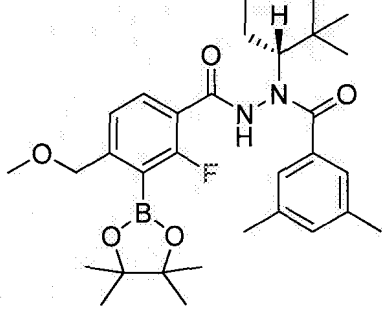
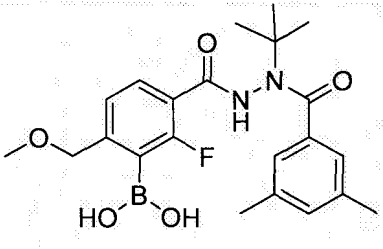
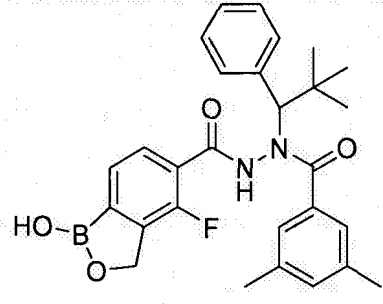
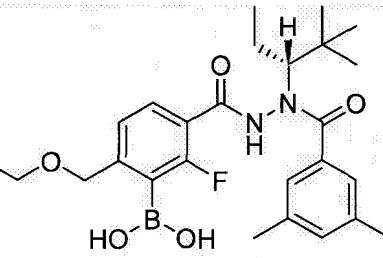
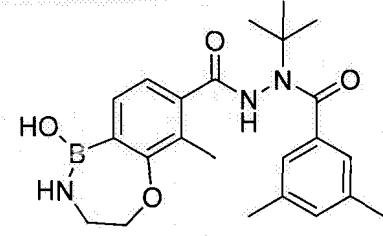
En otra realización, los Compuestos de la divulgación son compuestos de la Tabla A.

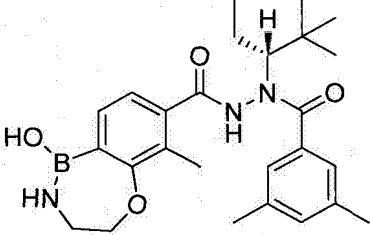
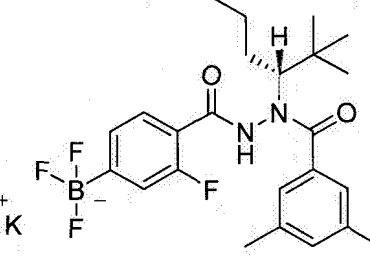
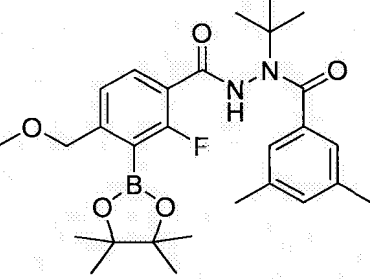
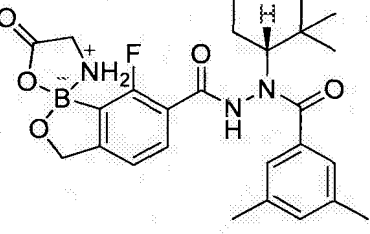
5

Tabla A

Comp. N.º	Estructura	Nombre
85		<p>ácido (R)-4-(2-(3,5-dimetilbenzoi)-2-(2,2-dimetilpentan-3-il) hidrazina-1-carbonil)-3-fluorofenil)borónico</p>



86		<p>ácido (R)-(3-(2-(3,5-dimetilbenzoil)-2-(2,2-dimetilpentan-3-il) hidrazina-1-carbonil)-2-fluoro-6-(metoximetil)fenil) borónico</p>
87		<p>(R)-N'-(3,5-dimetilbenzoil)-N'-(2,2-dimetilpentan-3-il)-2-fluoro-4-(metoximetil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzohidrazida</p>
88		<p>ácido (3-(2-(terc-butil)-2-(3,5-dimetilbenzoil)hidrazina-1-carbonil)-2-fluoro-6-(metoximetil)fenil)borónico</p>
89		<p>N'-(2,2-dimetil-1-fenilpropil)-N'-(3,5-dimetilbenzoil)-4-fluoro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-5-carbohidrazida</p>
90		<p>ácido (R)-(3-(2-(3,5-dimetilbenzoil)-2-(2,2-dimetilpentan-3-il) hidrazina-1-carbonil)-6-(etoximetil)-2-fluorofenil) borónico</p>
91		<p>N'-(terc-butil)-N'-(3,5-dimetilbenzoil)-1-hidroxi-6-metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[f][1,4,5]oxazaborepin-7-carbohidrazida</p>

92		(R)-N'-(3,5-dimetilbenzoi)-N'-(2,2-dimetilpentan-3-il)-1-hidroxi-6-metil-1,2,3,4-tetrahidrobencof[f][1,4,5]oxazaborepin-7-carbohidrazida
93		(R)-4-(2-(3,5-dimetilbenzoi)-2-(2,2-dimetilhexan-3-il)hidrazina-1-carbonil)-3-fluorofenil) trifluoroborato potásico
94		N'-(terc-butil)-N'-(3,5-dimetilbenzoi)-2-fluoro-4-(metoximetil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzohidrazida
95		N'-(3,5-dimetilbenzoi)-N'-((R)-2,2-dimetilpentan-3-il)-7-fluoro-5'-oxo-3H-114-espiro[benzo[c][1,2]oxaborol-1,2'-[1,3,2]oxazaborolidin]-6-carbohidrazida

Para el fin de la presente divulgación, el término "alquilo" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a un hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a doce átomos de carbono (es decir, alquilo C<sub>1-12</sub>) o el número de átomos de carbono designados (es decir, un alquilo C<sub>1</sub> alquilo, un alquilo C<sub>2</sub> tal como etilo, un alquilo C<sub>3</sub> tal como propilo o isopropilo, etc.). En una realización, el grupo alquilo se elige entre un grupo alquilo C<sub>1-10</sub> de cadena lineal. En otra realización, el grupo alquilo se elige entre un grupo alquilo C<sub>3-10</sub> de cadena ramificada. En otra realización, el grupo alquilo se elige entre un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> de cadena lineal. En otra realización, el grupo alquilo se elige entre un grupo alquilo C<sub>3-6</sub> de cadena ramificada. En otra realización, el grupo alquilo se elige entre un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> de cadena lineal. En otra realización, el grupo alquilo se elige entre un grupo alquilo C<sub>3-4</sub> de cadena ramificada. En otra realización, el grupo alquilo se elige entre un grupo alquilo C<sub>3-4</sub> de cadena lineal o ramificada. En otra realización, el grupo alquilo está parcial o completamente deuterado, es decir, uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo se reemplazan con átomos de deuterio. Los grupos alquilo C<sub>1-10</sub> a modo de ejemplo no limitantes incluyen metilo (incluyendo -CD<sub>3</sub>), etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, *terc*-butilo, iso-butilo, 3-pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, y similares. Los grupos alquilo C<sub>1-4</sub> a modo de ejemplo no limitantes incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, *terc*-butilo, e iso-butilo.

Para el fin de la presente divulgación, el término "alquilo opcionalmente sustituido" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, significa que el alquilo como se ha definido anteriormente, está sin sustituir o sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente elegidos entre nitro, haloalcoxi, ariloxi, aralquiloxi, alquiltio, sulfonamido, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, ureido, guanidino, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, y similares. En una realización, el alquilo opcionalmente sustituido está sustituido con dos sustituyentes. En otra realización, el alquilo opcionalmente sustituido está sustituido con un sustituyente. Los grupos alquilo opcionalmente sustituido a modo de ejemplo no limitantes incluyen -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COPh, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, y similares.

- Para el fin de la presente divulgación, el término "cicloalquilo" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a hidrocarburos saturados y parcialmente insaturados (que contienen uno o dos dobles enlaces) cíclicos alifáticos que contienen de uno a tres anillos que tienen de tres a doce átomos de carbono (es decir, cicloalquilo C<sub>3-12</sub>) o el número de carbonos designados. En una realización, el grupo cicloalquilo tiene dos anillos. En una  
5 realización, el grupo cicloalquilo tiene un anillo. En otra realización, el grupo cicloalquilo se elige entre un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>. En otra realización, el grupo cicloalquilo se elige entre un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>. Los grupos cicloalquilo a modo de ejemplo no limitantes incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, norbornilo, decalina, adamantilo, ciclohexenilo, y similares.
- 10 Para el fin de la presente divulgación, el término "cicloalquilo opcionalmente sustituido" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, significa que el cicloalquilo como se ha definido anteriormente está sin sustituir o sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente elegidos entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, ariloxi, aralquiloxi, alquiltio, carboxamido, sulfonamido, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, ureido, guanidino, carboxi, carboxialquilo,  
15 alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, alcoxialquilo, (amino)alquilo, hidroxialquilamino, (alquilamino)alquilo, (dialquilamino)alquilo, (ciano)alquilo, (carboxamido)alquilo, mercaptoalquilo, (heterociclo)alquilo, y (heteroaril)alquilo. En una realización, el cicloalquilo opcionalmente sustituido está sustituido con dos sustituyentes. En otra realización, el cicloalquilo opcionalmente sustituido está sustituido con un sustituyente.
- 20 Para el fin de la presente divulgación, el término "cicloalquenilo" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo cicloalquilo parcialmente insaturado como se ha definido anteriormente. En una realización, el cicloalquenilo tiene un doble enlace carbono-carbono. En otra realización, el grupo cicloalquenilo se elige entre un grupo cicloalquenilo C<sub>4-8</sub>. Los grupos cicloalquenilo a modo de ejemplo incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo y similares.  
25
- Para el fin de la presente divulgación, el término "cicloalquenilo opcionalmente sustituido" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, significa que el cicloalquenilo como se ha definido anteriormente está sin sustituir o sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente elegidos entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo, monohidroxialquilo, dihidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, ariloxi, aralquiloxi, alquiltio, carboxamido, sulfonamido, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, ureido, guanidino, carboxi, carboxialquilo, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, alcoxialquilo, (amino)alquilo, hidroxialquilamino, (alquilamino)alquilo, (dialquilamino)alquilo, (ciano)alquilo, (carboxamido)alquilo, mercaptoalquilo, (heterociclo)alquilo, y (heteroaril)alquilo. En una realización, el cicloalquenilo opcionalmente sustituido está sustituido con dos sustituyentes. En otra realización, el cicloalquenilo opcionalmente sustituido está  
30 sustituido con un sustituyente. En otra realización, el cicloalquenilo está sin sustituir.  
35
- Para el fin de la presente divulgación, el término "alquenilo" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene uno, dos o tres dobles enlaces carbono-carbono. En una realización, el grupo alquenilo se elige entre un grupo alquenilo C<sub>2-6</sub>. En otra realización, el grupo alquenilo se elige entre un grupo alquenilo C<sub>2-4</sub>. Los grupos alquenilo a modo de ejemplo no limitantes incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, sec-butenilo, pentenilo, y hexenilo.  
40
- Para el fin de la presente divulgación, el término "alquenilo opcionalmente sustituido" como se usa en el presente documento por sí mismo o como parte de otro grupo, significa que el alquenilo como se ha definido anteriormente está sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente elegidos entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, ariloxi, aralquiloxi, alquiltio, carboxamido, sulfonamido, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, ureido, guanidino, carboxi, carboxialquilo, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, o heterociclo.  
45
- 50 Para el fin de la presente divulgación, el término "alquinilo" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de uno a tres triples enlaces carbono-carbono. En una realización, el alquinilo tiene un triple enlace carbono-carbono. En una realización, el grupo alquinilo se elige entre un grupo alquinilo C<sub>2-6</sub>. En otra realización, el grupo alquinilo se elige entre un grupo alquinilo C<sub>2-4</sub>. Los grupos alquinilo a modo de ejemplo no limitantes incluyen los grupos etinilo, propinilo, butinilo, 2-butinilo, pentinilo, y hexinilo.  
55
- Para el fin de la presente divulgación, el término "alquinilo opcionalmente sustituido" como se usa en el presente documento por sí mismo o como parte de otro grupo, significa que el alquinilo como se ha definido anteriormente está sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente elegidos entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, ariloxi, aralquiloxi, alquiltio, carboxamido, sulfonamido, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, ureido, guanidino, carboxi, carboxialquilo, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, o heterociclo.  
60
- 65 Para el fin de la presente divulgación, el término "haloalquilo" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de flúor, cloro, bromo y/o yodo. En una realización, el grupo alquilo está sustituido con uno, dos, o tres átomos de flúor y/o cloro. En otra realización, el grupo haloalquilo

se elige entre un grupo haloalquilo C<sub>1-4</sub>. Los grupos haloalquilo a modo de ejemplo no limitantes incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo, y grupo triclorometilo.

- 5 Para el fin de la presente divulgación, el término "hidroxialquilo" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más, por ejemplo, uno, dos, o tres, grupos hidroxilo. En una realización, el grupo hidroxialquilo es un grupo monohidroxialquilo, *es decir*, sustituido con un grupo hidroxilo. En otra realización, el grupo hidroxialquilo es un grupo dihidroxialquilo, *es decir*, sustituido con dos grupos hidroxilo. En otra realización, el grupo hidroxialquilo se elige entre un grupo hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>. Los grupos hidroxialquilo a modo de ejemplo no limitantes incluyen grupos hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo y hidroxibutilo, tales como 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1,2-dihidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2-hidroximetilpropilo, y 1,3-dihidroxiprop-2-ilo.

- 15 Para el fin de la presente divulgación, el término "alcoxi" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a un alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido o alquino opcionalmente sustituido unido a un átomo de oxígeno terminal. En una realización, el grupo alcoxi se elige entre un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>. En otra realización, el grupo alcoxi se elige entre un alquilo C<sub>1-4</sub> unido a un átomo de oxígeno terminal, *por ejemplo*, metoxi, etoxi, y *terc*-butoxi.

- 20 Para el fin de la presente divulgación, el término "alquiltio" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a un átomo de azufre sustituido por un grupo alquilo opcionalmente sustituido. En una realización, el grupo alquiltio se elige entre un grupo alquiltio C<sub>1-4</sub>. Los alquiltio a modo de ejemplo no limitantes incluyen -SCH<sub>3</sub>, y -SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

- 25 Para el fin de la presente divulgación, el término "alcoxialquilo" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi. Los grupos alcoxialquilo a modo de ejemplo no limitantes incluyen metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, metoxibutilo, etoximetilo, etoxietilo, etoxipropilo, etoxibutilo, propoximetilo, iso-propoximetilo, propoxietilo, propoxipropilo, butoximetilo, *terc*-butoximetilo, isobutoximetilo, *sec*-butoximetilo, y pentiloximetilo.

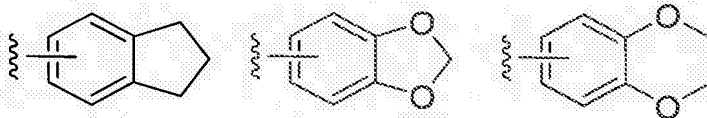
- 30 Para el fin de la presente divulgación, el término "haloalcoxi" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a un haloalquilo unido a un átomo de oxígeno terminal. Los grupos haloalcoxi a modo de ejemplo no limitantes incluyen fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, y 2,2,2-trifluoroetoxi.

- 35 Para el fin de la presente divulgación, el término "heteroalquilo" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a un radical hidrocarburo estable lineal o ramificado que contiene de 1 a 10 átomos de carbono y al menos dos heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de O, N o S, en los que: 1) el átomo o átomos de nitrógeno y el átomo o átomos de azufre pueden estar opcionalmente oxidados; y/o 2) el átomo o átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Los heteroátomos pueden colocarse en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo o en una posición en la que el grupo heteroalquilo está unido al resto de la molécula. En una realización, el grupo heteroalquilo contiene dos átomos de oxígeno. Los grupos heteroalquilo a modo de ejemplo no limitantes incluyen -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(H)CH<sub>3</sub>, y -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>.

- 45 Para el fin de la presente divulgación, el término "arilo" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a un sistema anular aromático monocíclico o bicíclico que tiene de seis a catorce átomos de carbono (es decir, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>). Los grupos arilo a modo de ejemplo no limitantes incluyen grupos fenilo (abreviado como "Ph"), naftilo, fenantrilo, antracilo, indenilo, azuleno, bifenilo, bifenileno, y fluoreno. En una realización, el grupo arilo se elige entre fenilo o naftilo. En una realización, el grupo arilo es fenilo.

- 50 Para el fin de la presente divulgación, el término "arilo opcionalmente sustituido" como se usa en el presente documento por sí mismo o como parte de otro grupo, significa que el arilo como se ha definido anteriormente está sin sustituir o sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente elegidos entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, alquiltio, carboxamido, sulfonamido, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, ureido, guanidino, carboxi, carboxialquilo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heterociclo, alcoxialquilo, (amino)alquilo, hidroxialquilamino, (alquilamino)alquilo, (dialquilamino)alquilo, (ciano)alquilo, (carboxamido)alquilo, mercaptoalquilo, (heterociclo)alquilo, (cicloalquilamino)alquilo, (haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo, o (heteroaril)alquilo. En una realización, el arilo opcionalmente sustituido es un fenilo opcionalmente sustituido. En una realización, el fenilo opcionalmente sustituido tiene cuatro sustituyentes. En otra realización, el fenilo opcionalmente sustituido tiene tres sustituyentes. En otra realización, el fenilo opcionalmente sustituido tiene dos sustituyentes. En otra realización, el fenilo opcionalmente sustituido tiene un sustituyente. Los grupos arilo sustituidos a modo de ejemplo no limitantes incluyen 2-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 3-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 4-metilfenilo, 4-etilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 2,6-di-fluorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2-metilo, 3-metoxifenilo, 2-etilo, 3-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3,5-di-fluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3,5-dimetoxi, 4-metilfenilo, 2-fluoro-3-clorofenilo, y 3-cloro-4-fluorofenilo. El término arilo opcionalmente sustituido

arilo pretende incluir grupos que tienen anillos cicloalquilo opcionalmente sustituido condensados y heterociclo opcionalmente sustituido condensados. Los ejemplos incluyen:



5 Para el fin de la presente divulgación, el término "ariloxi" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a un arilo opcionalmente sustituido unido a un átomo de oxígeno terminal. Un grupo ariloxi a modo de ejemplo no limitante es PhO-.

10 Para el fin de la presente divulgación, el término "heteroariloxi" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a un heteroarilo opcionalmente sustituido unido a un átomo de oxígeno terminal.

Para el fin de la presente divulgación, el término "aralquilo" o "arilalquilo" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo aralquilo unido a un átomo de oxígeno terminal. Un grupo aralquilo a modo de ejemplo no limitante es PhCH<sub>2</sub>O-.

15 Para el fin de la presente divulgación, el término "heteroarilo" o "heteroaromático" se refiere a sistemas anulares monocíclicos y bicíclicos aromáticos que tienen de 5 a 14 átomos en el anillo (es decir, heteroarilo C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>) y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente elegidos entre oxígeno, nitrógeno y azufre. En una realización, el heteroarilo tiene tres heteroátomos. En otra realización, el heteroarilo tiene dos heteroátomos. En otra realización, el heteroarilo tiene un heteroátomo. En una realización, el heteroarilo es un heteroarilo C<sub>5</sub>. En otra realización, el heteroarilo es un heteroarilo C<sub>6</sub>. Los grupos heteroarilo a modo de ejemplo no limitantes incluyen tienilo, benzo[b]tienilo, nafto[2,3-b]tienilo, tiantrenilo, furilo, benzofurilo, piranilo, isobenzofuranilo, benzoaxazonilo, cromenilo, xantenilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, cinolinilo, quinazolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, β-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, tiazolilo, isotiazolilo, fenotiazolilo, isoxazolilo, furazanilo, y fenoxazinilo. En una realización, el heteroarilo se elige entre tienilo (por ejemplo, tien-2-ilo y tien-3-ilo), furilo (por ejemplo, 2-furilo y 3-furilo), pirrolilo (por ejemplo, 1H-pirrol-2-ilo y 1H-pirrol-3-ilo), imidazolilo (por ejemplo, 2H-imidazol-2-ilo y 2H-imidazol-4-ilo), pirazolilo (por ejemplo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, y 1H-pirazol-5-ilo), piridilo (por ejemplo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, y piridin-4-ilo), pirimidinilo (por ejemplo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, y pirimidin-5-ilo), tiazolilo (por ejemplo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, y tiazol-5-ilo), isotiazolilo (por ejemplo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, e isotiazol-5-ilo), oxazolilo (por ejemplo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, y oxazol-5-ilo) e isoxazolilo (por ejemplo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, e isoxazol-5-ilo). El término "heteroarilo" también pretende incluir posibles N-óxidos. Los N-óxidos a modo de ejemplo incluyen N-óxido de piridilo y similares.

35 Para el fin de la presente divulgación, el término "heteroarilo opcionalmente sustituido" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, significa que el heteroarilo como se ha definido anteriormente está sin sustituir o sustituido con uno a cuatro sustituyentes, por ejemplo, uno o dos sustituyentes, independientemente elegidos entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, ariloxi, aralquilo, alquiltio, carboxamido, sulfonamido, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, ureido, guanidino, carboxilo, carboxialquilo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heterociclo, alcoxialquilo, (amino)alquilo, hidroxialquilamino, (alquilamino)alquilo, (dialquilamino)alquilo, (ciano)alquilo, (carboxamido)alquilo, mercaptoalquilo, (heterociclo)alquilo, y (heteroaril)alquilo. En una realización, el heteroarilo opcionalmente sustituido tiene un sustituyente. En una realización, el opcionalmente sustituido es un piridilo opcionalmente sustituido, es decir, 2-, 3-, o 4-piridilo. Cualquier átomo de carbono de nitrógeno disponible puede estar sustituido. En otra realización, el heteroarilo opcionalmente sustituido es un indol opcionalmente sustituido.

Para el fin de la presente divulgación, el término "heterociclo" o "heterociclo" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos cíclicos saturados y parcialmente insaturados (por ejemplo, que contienen uno o dos dobles enlaces) que contienen uno, dos, o tres anillos que tienen de tres a catorce miembros en el anillo (es decir, heterociclo de 3 a 14 miembros) y al menos un heteroátomo. Cada heteroátomo se selecciona independientemente del grupo que consiste en oxígeno, azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona, y/o átomos de nitrógeno, que pueden estar cuaternizados. El término "heterociclo" pretende incluir grupos ureido cíclicos tales como 2-imidazolidinona y grupos amida cíclicos tales como β-lactama, γ-lactama, δ-lactama y ε-lactama. El término "heterociclo" también pretende incluir grupos que tienen grupos arilo opcionalmente sustituido condensado, *por ejemplo*, indolinilo. En una realización, el grupo heterociclo se elige entre un grupo cíclico de 5 o 6 miembros que contiene un anillo y uno o dos átomos de oxígeno y/o nitrógeno. El heterociclo puede estar opcionalmente unido al resto de la molécula a través de un átomo de carbono o nitrógeno. Los grupos heterociclo a modo de ejemplo no limitantes incluyen 2-oxopirrolidin-3-ilo, 2-imidazolidinona, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, e indolinilo.

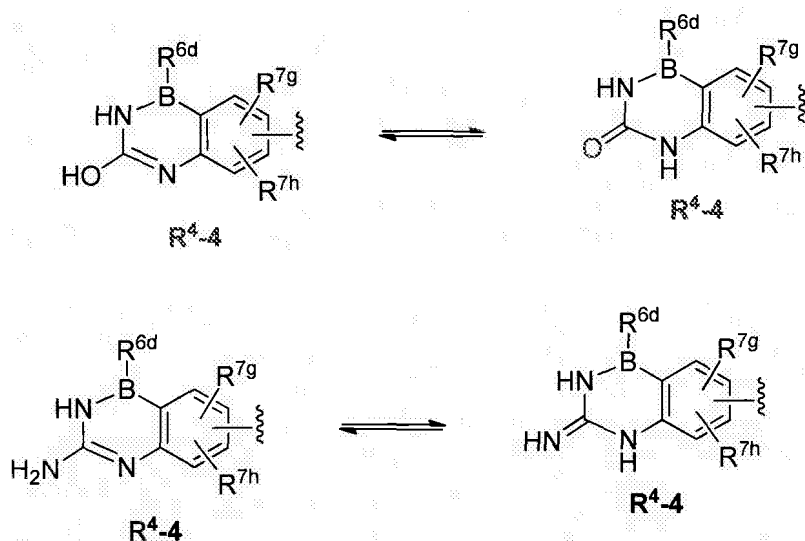
60 Para el fin de la presente divulgación, el término "heterociclo opcionalmente sustituido" como se usa en el presente

- documento por sí mismo o como parte de otro grupo, significa el heterociclo como se ha definido anteriormente está sin sustituir o sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, ariloxi, aralquilo, alquiltio, carboxamido, sulfonamido, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, ureido, guanidino, carboxi, carboxialquilo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heterociclo, alcoxialquilo, (amino)alquilo, hidroxialquilamino, (alquilamino)alquilo, (dialquilamino)alquilo, (ciano)alquilo, (carboxamido)alquilo, mercaptoalquilo, (heterociclo)alquilo, (heteroaril)alquilo, y similares. La sustitución puede producirse en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible, y puede formar un espirociclo.
- 5
- 10 Para el fin de la presente divulgación, el término "amino" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a  $-NH_2$ .
- Para el fin de la presente divulgación, el término "alquilamino" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a  $-NHR^{22}$ , en la que  $R^{22}$  es alquilo.
- 15
- Para el fin de la presente divulgación, el término "dialquilamino" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a  $-NR^{23a}R^{23b}$ , en la que  $R^{23a}$  y  $R^{23b}$  son cada uno independientemente alquilo o  $R^{23a}$  y  $R^{23b}$  se toman juntos para formar un heterociclo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido.
- 20
- Para el fin de la presente divulgación, el término "hidroxialquilamino" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a  $-NHR^{24}$ , en la que  $R^{24}$  es hidroxialquilo.
- Para el fin de la presente divulgación, el término "cicloalquilamino" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a  $-NR^{25a}R^{25b}$ , en la que  $R^{25a}$  es cicloalquilo opcionalmente sustituido y  $R^{25b}$  es hidrógeno o alquilo.
- 25
- Para el fin de la presente divulgación, el término "(amino)alquilo" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo amino. Los grupos amino a modo de ejemplo no limitantes alquilo incluyen  $-CH_2CH_2NH_2$ ,  $-CH_2CH_2CH_2NH_2$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$  y similares.
- 30
- Para el fin de la presente divulgación, el término "(alquilamino)alquilo" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo alquilamino. Un grupo (alquilamino)alquilo a modo de ejemplo no limitante es  $-CH_2CH_2N(H)CH_3$ .
- Para el fin de la presente divulgación, el término "(dialquilamino)alquilo" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo dialquilamino. Un grupo (dialquilamino)alquilo a modo de ejemplo no limitante es  $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ .
- 35
- Para el fin de la presente divulgación, el término "(cicloalquilamino)alquilo" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo cicloalquilamino. Los grupos (cicloalquilamino)alquilo a modo de ejemplo no limitantes incluyen  $-CH_2N(H)$ ciclopropilo,  $-CH_2N(H)$ ciclobutilo, y  $-CH_2N(H)$ ciclohexilo.
- 40
- Para el fin de la presente divulgación, el término "(ciano)alquilo" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos ciano, por ejemplo,  $-CN$ . Los grupos (ciano)alquilo a modo de ejemplo no limitantes incluyen  $-CH_2CH_2CN$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CN$ , y  $-CH_2CH_2CH_2CH_2CN$ .
- 45
- Para el fin de la presente divulgación, el término "carboxamido" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a un radical de fórmula  $-C(=O)NR^{26a}R^{26b}$ , en la que cada uno de  $R^{26a}$  y  $R^{26b}$  es independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido, o  $R^{26a}$  y  $R^{26b}$  tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterociclo de 3 a 8 miembros. En una realización, cada uno de  $R^{26a}$  y  $R^{26b}$  es independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido. Los grupos carboxamido a modo de ejemplo no limitantes incluyen  $-CONH_2$ ,  $-CON(H)CH_3$ ,  $CON(CH_3)_2$ , y  $CON(H)Ph$ .
- 50
- Para el fin de la presente divulgación, el término "(carboxamido)alquilo" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo carboxamido. Los grupos (carboxamido)alquilo a modo de ejemplo no limitantes incluyen  $-CH_2CONH_2$ ,  $-C(H)CH_3-CONH_2$ , y  $-CH_2CON(H)CH_3$ .
- 55
- Para el fin de la presente divulgación, el término "sulfonamido" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a un radical de la fórmula  $-SO_2NR^{27a}R^{27b}$ , en la que cada uno de  $R^{27a}$  y  $R^{27b}$  es independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, o arilo opcionalmente sustituido, o  $R^{27a}$  y  $R^{27b}$  tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterociclo de 3 a 8 miembros. Los grupos sulfonamido a modo de ejemplo no limitantes incluyen  $-SO_2NH_2$ ,  $-SO_2N(H)CH_3$ , y  $-SO_2N(H)Ph$ .
- 60
- Para el fin de la presente divulgación, el término "alquilcarbonilo" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo carbonilo, es decir,  $-C(=O)-$ , sustituido por un grupo alquilo. Un grupo alquilcarbonilo a modo de ejemplo no limitante es  $-COCH_3$ .
- 65

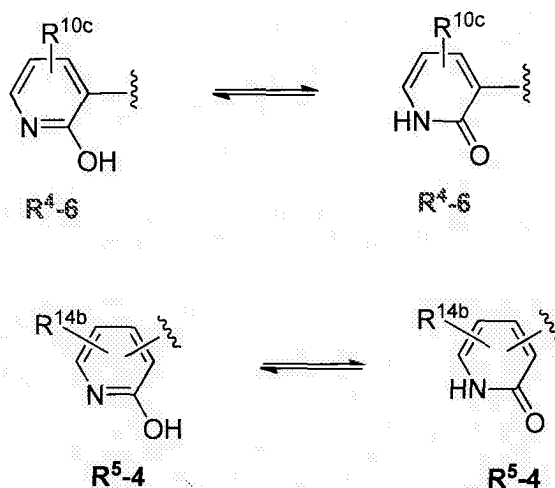
- Para el fin de la presente divulgación, el término "arilcarbonilo" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo carbonilo, es decir,  $-C(=O)-$ , sustituido por un grupo arilo opcionalmente sustituido. Un grupo arilcarbonilo a modo de ejemplo no limitante es  $-COPh$ .
- 5 Para el fin de la presente divulgación, el término "alquilsulfonilo" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo sulfonilo, es decir,  $-SO_2-$ , sustituido por cualquiera de los grupos alquilo opcionalmente sustituido mencionados anteriormente. Un grupo alquilsulfonilo a modo de ejemplo no limitante es  $-SO_2CH_3$ .
- 10 Para el fin de la presente divulgación, el término "arilsulfonilo" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo sulfonilo, es decir,  $-SO_2-$ , sustituido por cualquiera de los grupos arilo opcionalmente sustituido mencionados anteriormente. Un grupo arilsulfonilo a modo de ejemplo no limitante es  $-SO_2Ph$ .
- 15 Para el fin de la presente divulgación, el término "mercaptoalquilo" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a cualquiera de los grupos alquilo mencionados anteriormente sustituidos por un grupo  $-SH$ .
- Para el fin de la presente divulgación, el término "carboxi" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a un radical de la fórmula  $-COOH$ .
- 20 Para el fin de la presente divulgación, el término "carboxialquilo" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a cualquiera de los grupos alquilo mencionados anteriormente sustituido con  $-COOH$ . Un grupo carboxialquilo a modo de ejemplo no limitante es  $-CH_2CO_2H$ .
- 25 Para el fin de la presente divulgación, el término "alcoxicarbonilo" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo carbonilo, es decir,  $-C(=O)-$ , sustituido por un grupo alcoxi. Los grupos alcoxicarbonilo a modo de ejemplo no limitantes son  $-CO_2Me$  y  $-CO_2Et$ .
- 30 Para el fin de la presente divulgación, el término "aralquilo" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, o tres grupos arilo opcionalmente sustituido. En una realización, el grupo aralquilo es un alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con un grupo arilo opcionalmente sustituido. Los grupos aralquilo a modo de ejemplo no incluyen bencilo, fenetilo,  $-CHPh_2$ , y  $-CH(4-F-Ph)_2$ .
- 35 Para el fin de la presente divulgación, el término "ureido" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a un radical de la fórmula  $-NR^{30a}-C(=O)-NR^{30b}R^{30c}$ , en la que  $R^{22a}$  es hidrógeno, alquilo, o opcionalmente sustituido arilo, y cada uno de  $R^{30b}$  y  $R^{30c}$  es independientemente hidrógeno, alquilo, o opcionalmente sustituido arilo, o  $R^{30b}$  y  $R^{30c}$  tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterociclo de 4 a 8 miembros. Los grupos ureido a modo de ejemplo no limitantes incluyen  $-NH-C(=O)-NH_2$  y  $-NH-C(=O)-NHCH_3$ .
- 40 Para el fin de la presente divulgación, el término "guanidino" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a un radical de la fórmula  $-NR^{28a}-C(=NR^{29})-NR^{28b}R^{28c}$ , en la que  $R^{28a}$ ,  $R^{28b}$ , y  $R^{28c}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, o arilo opcionalmente sustituido, y  $R^{29}$  es hidrógeno, alquilo, ciano, alquilsulfonilo, alquilcarbonilo, carboxamido, o sulfonamido. Los grupos guanidino a modo de ejemplo no limitantes incluyen  $-NH-C(=NH)-NH_2$ ,  $-NH-C(=NCN)-NH_2$ ,  $-NH-C(=NH)-NHCH_3$  y similares.
- 45 Para el fin de la presente divulgación, el término "(heterociclo)alquilo" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, o tres grupos heterociclo opcionalmente sustituido. En una realización, el (heterociclo)alquilo es un alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con un grupo heterociclo opcionalmente sustituido.
- 50 Para el fin de la presente divulgación, el término "(heteroaril)alquilo" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, o tres grupos heteroarilo opcionalmente sustituido. En una realización, el grupo (heteroaril)alquilo es un alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido.
- 55 Para el fin de la presente divulgación, el término "alquilcarbonilamino" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilcarbonilo unido a un amino. Un grupo alquilcarbonilamino a modo de ejemplo no limitante es  $-NHCOCH_3$ .
- 60 La presente divulgación incluye cualquiera de los Compuestos de la divulgación que están marcados isotópicamente (es decir, radiomarcados) que tiene uno o más átomos reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos divulgados incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como  $^2H$  (o deuterio (D)),  $^3H$ ,  $^{11}C$ ,  $^{13}C$ ,  $^{14}C$ ,  $^{15}N$ ,  $^{18}O$ ,  $^{17}O$ ,  $^{31}P$ ,  $^{32}P$ ,  $^{35}S$ ,  $^{18}F$  y  $^{36}Cl$ , respectivamente, por ejemplo,  $^3H$ ,  $^{11}C$ , y  $^{14}C$ . En una realización, se proporciona una composición en la que sustancialmente todos los átomos en una posición dentro del Compuesto de la divulgación se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente. En otra
- 65 realización, se proporciona una composición en la que se reemplaza una porción de los átomos en una posición

dentro del Compuesto de la divulgación, *es decir*, el Compuesto de la divulgación se enriquece en una posición con un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente. Los Compuestos de la divulgación marcados isotópicamente se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica.

- 5 Los Compuestos de la divulgación pueden contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas. La presente descripción pretende incluir el uso de todas las formas posibles de este tipo, así como sus formas racémicas y resueltas y mezclas de las mismas. Los enantiómeros individuales se pueden separar según los métodos conocidos en la técnica a la vista de la presente descripción. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique otra cosa, se pretende que incluyan ambos isómeros geométricos E y Z. Se pretende que todos los tautómeros también estén incluidos por la presente divulgación. Por
- 10 ejemplo, los siguientes tautómeros de R<sup>4</sup>-5 de Fórmula I se incluyen por la presente divulgación:



- 15 Los siguientes tautómeros de R<sup>4</sup>-6 y R<sup>5</sup>-4 de Fórmula I se incluyen por la presente divulgación:



- 20 Como se usa en el presente documento, el término "estereoisómeros" es un término general para todos los isómeros de moléculas individuales que difieren solamente en la orientación de sus átomos en el espacio. Incluye enantiómeros e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no son imágenes especulares entre sí (diastereómeros).

- 25 El término "centro quiral" o "átomo de carbono asimétrico" se refiere a un átomo de carbono al que están unidos cuatro grupos diferentes.

Los términos "enantiómero" y "enantiomérico" se refieren a una molécula que no puede superponerse sobre su imagen especular y, por lo tanto, es ópticamente activa, en donde el enantiómero gira el plano de luz polarizada en



una dirección y su compuesto de imagen especular gira el plano de luz polarizada en la dirección opuesta.

El término "racémico" se refiere a una mezcla de partes iguales de enantiómeros y cuya mezcla es ópticamente inactiva.

5 El término "configuración absoluta" se refiere a la disposición espacial de los átomos de una entidad (o grupo) molecular quiral y su descripción estereoquímica, *por ejemplo*, R o S.

10 Los términos y las convenciones estereoquímicas usados en la memoria descriptiva están destinados a ser consistentes con los descritos en Pure & Appl. Chem 68:2193 (1996), a menos que se indique otra cosa.

15 El término "exceso enantiomérico" o "e.e." se refiere a una medida de la cantidad de un enantiómero presente en comparación con el otro. Para una mezcla de los enantiómeros R y S, el porcentaje de exceso enantiomérico se define como  $|R - S| * 100$ , donde R y S son las respectivas fracciones en moles o en peso de enantiómeros en una mezcla de tal forma que  $R + S = 1$ . Con conocimiento de la rotación óptica de una sustancia quiral, el porcentaje de exceso enantiomérico se define como  $([\alpha]_{\text{obs}}/[\alpha]_{\text{máx}})*100$ , donde  $[\alpha]_{\text{obs}}$  es la rotación óptica de la mezcla de enantiómeros y  $[\alpha]_{\text{máx}}$  es la rotación óptica del enantiómero puro. La determinación del exceso enantiomérico es posible usando diversas técnicas analíticas, incluyendo espectroscopía de RMN, cromatografía de columna quiral o polarimetría óptica.

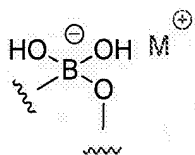
20 Los términos "enantioméricamente puro" o "enantio puro" se refieren a una muestra de una sustancia quiral cuyas moléculas (dentro de los límites de detección) tienen el mismo sentido de quiralidad.

25 Los términos "enantioméricamente enriquecido" o "enantioenriquecido" se refieren a una muestra de una sustancia quiral cuya relación enantiomérica es mayor de 50:50. Los compuestos enantioméricamente enriquecidos pueden ser enantioméricamente puros.

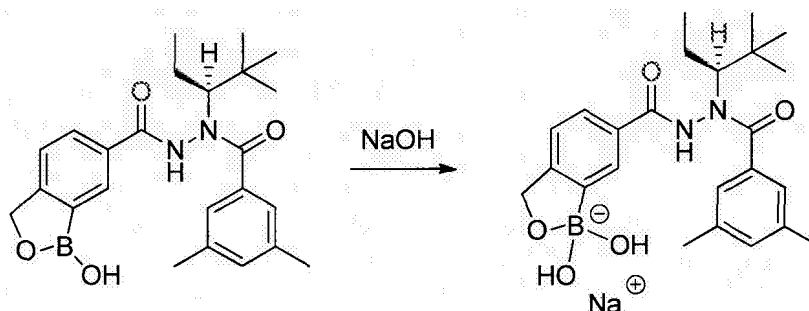
30 La presente descripción incluye la preparación y el uso de sales de los Compuestos de la divulgación, incluyendo sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos y sales básicas. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales metálicas tales como sal de sodio, sal de potasio, sal de cesio y similares; metales alcalinotérreos tales como sal de calcio, sal de magnesio y similares; sales de aminas orgánicas tales como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de dicitclohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilendiamina y similares; sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, bromhidrato, fosfato, sulfato y similares; sales de ácidos orgánicos tales como citrato, lactato, tartrato, maleato, fumarato, mandelato, acetato, dicloroacetato, trifluoroacetato, oxalato, formiato y similares; sulfonatos tales como metanosulfonato, benzenosulfonato, p-toluenosulfonato y similares; y sales de aminoácidos tales como arginato, asparginato, glutamato y similares.

40 Las sales de adición de ácido se pueden formar mezclando una solución del Compuesto de la divulgación particular con una solución de un ácido no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico, ácido fosfórico, ácido oxálico, ácido dicloroacético, o similares. Las sales básicas se pueden formar mezclando una solución del compuesto de la presente divulgación con una solución de una base no tóxica farmacéuticamente aceptable tal como hidróxido de sodio, hidróxido potásico, hidróxido de colina, carbonato sódico y similares.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" pretende incluir sales de ácido borónico que tienen la fórmula general:

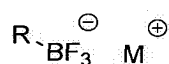


50 en la que  $M^+$  es  $H^+$  o un catión monovalente. A modo de ejemplo, el Compuesto 53 (véase a continuación) se convierte en una sal farmacéuticamente aceptable por reacción con NaOH de acuerdo con el siguiente esquema:

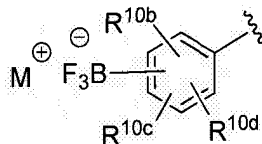


La presente descripción incluye la preparación y el uso de solvatos de Compuestos de la divulgación. Los solvatos normalmente no alteran significativamente la actividad fisiológica o la toxicidad de los compuestos, y como tal pueden funcionar como equivalentes farmacológicos. El término "solvato" como se usa en el presente documento es una combinación, asociación física y/o solvatación de un compuesto de la presente divulgación con una molécula de disolvente tal como, por ejemplo, un disolvato, monosolvato o hemisolvato disuelto, donde la relación de molécula de disolvente con respecto a compuesto de la presente divulgación es de aproximadamente 2:1, aproximadamente 1:1 o aproximadamente 1:2, respectivamente. Esta asociación física comporta unos grados variables de enlace iónico y covalente, incluyendo enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato puede aislarse, tal como cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina de un sólido cristalino. Por lo tanto, "solvato" incluye solvatos tanto en fase de solución como aislables. Los Compuestos de la divulgación pueden estar presentes como formas solvatadas con un disolvente farmacéuticamente aceptable, tal como agua, metanol, etanol y similares, y se pretende que la divulgación incluya tanto formas solvatadas como no solvatadas de Compuestos de la divulgación. Un tipo de solvato es un hidrato. Un "hidrato" se refiere a un subgrupo particular de solvatos donde la molécula de disolvente es agua. Los solvatos normalmente pueden funcionar como equivalentes farmacológicos. La preparación de solvatos es conocida en la técnica. Véase, por ejemplo, M. Caira et al, J. Pharmaceut. Sci., 93(3):601-611 (2004), que describe la preparación de solvatos de fluconazol con acetato de etilo y con agua. La preparación similar de solvatos, hemisolvatos, hidratos y similares se describe por E.C. van Tonder et al., AAPS Pharm. Sci. Tech., 5(1):Article 12 (2004), y A.L. Bingham et al., Chem. Commun. 603-604 (2001). Un proceso típico, no limitante, de preparación de un solvato implicaría disolver un Compuesto de la divulgación en un disolvente deseado (orgánico, agua o una mezcla de los mismos) a temperaturas superiores de 20 °C a aproximadamente 25 °C, y luego enfriar la solución a una velocidad suficiente para formar cristales, y aislar los cristales por métodos conocidos, por ejemplo, filtración. Se pueden usar técnicas analíticas tales como espectroscopía infrarroja para confirmar la presencia del disolvente en un cristal del solvato.

El término "aducto de fluoruro" como se usa en el presente documento se refiere al producto de condensación de un ácido borónico que tiene la fórmula general  $RB(OH)_2$  y  $KHF_2$ . La estructura general de un aducto de fluoruro es:

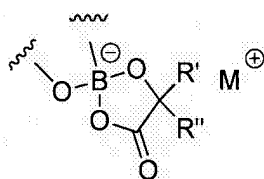


en la que  $M^+$  es un catión monovalente. Por ejemplo, el aducto de fluoruro del grupo  $R^{10a}$  de Fórmula I, en la que  $R^{10a}$  es  $-B(OH)_2$  es:

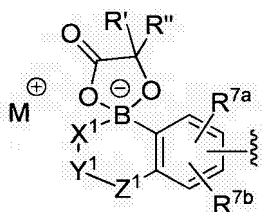


**aducto de fluoruro  $R^{4-5}$ .**

El término "aducto de hidroxiaácido", como se usa en el presente documento, se refiere al producto de condensación de un ácido borónico que tiene la fórmula general  $(R)(R')B-OH$  y un hidroxiaácido que tiene la fórmula  $HOOC-C(R')(R'')-OH$ . Cada uno de  $R'$  y  $R''$  se selecciona independientemente de hidrógeno, carboxi, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo, aminoalquilo, haloalquilo, ciano, (ciano)alquilo, (carboxamido)alquilo, (carboxi)alquilo o hidroxialquilo, y similares.  $R$  y  $R'$  tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo o heterociclo. Los grupos  $R'/R''$  a modo de ejemplo no limitantes incluyen hidrógeno,  $-CH_3$ ,  $-OH$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH(CH_3)(Et)$ ,  $-CH_2Ph$ ,  $-CH_2CH_2SCH_3$ ,  $-CH_2CO_2H$ ,  $-CH_2CH_2CO_2H$ ,  $-(CH_2)_4NH_2$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-CH(CH_3)OH$ ,  $-CH_2Ph-OH$ ,  $-CH_2$ -imidazol,  $-CH_2SH$ ,  $-CH_2C(O)NH_2$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$ . En una realización,  $R'$  se selecciona del grupo que consiste en  $-CH_2Ph$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CH_2CO_2H$ , y  $-CH_2CONH_2$ . La estructura general de un aducto de hidroxiaácido es:



en la que  $M^+$  es un catión monovalente. Por ejemplo, el aducto de hidroxiaácido del grupo  $R^4-1$  de Fórmula I es:

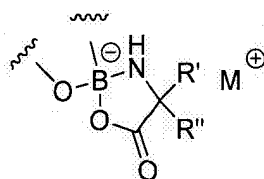


**aducto de hidroxiaácido  $R^4-1$ .**

5

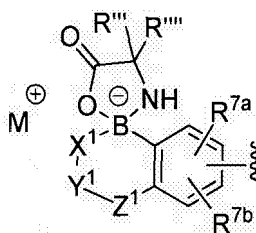
El término "aducto de aminoácido", como se usa en la presente memoria, se refiere al producto de condensación de un ácido borónico que tiene la fórmula general  $(R)(RO)B-OH$  y un aminoácido natural o no natural, D o L, incluyendo  $\beta$ -aminoácidos, por ejemplo, un aminoácido que tiene la fórmula  $HOOC-C(R''')(R'''')-NH_2$ . Los aminoácidos no naturales adecuados incluyen, sin limitación, las formas enantioméricas y racémicas de 2-metilvalina, 2-metilalanina, (2-*i*-propil)- $\beta$ -alanina, fenilglicina, 4-metilfenilglicina, 4-isopropilfenilglicina, 3-bromofenilglicina, 4-bromofenilglicina, 4-clorofenilglicina, 4-metoxifenilglicina, 4-etoxifenilglicina, 4-hidroxifenilglicina, 3-hidroxifenilglicina, 3,4-dihidroxifenilglicina, 3,5-dihidroxifenilglicina, 2,5-dihidroxifenilglicina, 2-fluorofenilglicina, 3-fluorofenilglicina, 4-fluorofenilglicina, 2,3-difluorofenilglicina, 2,4-difluorofenilglicina, 2,5-difluorofenilglicina, 2,6-difluorofenilglicina, 3,4-difluorofenilglicina, 3,5-difluorofenilglicina, 2-(trifluorometil)fenilglicina, 3-(trifluorometil)fenilglicina, 4-(trifluorometil)fenilglicina, 2-(2-tienil)glicina, 2-(3-tienil)glicina, 2-(2-furil)glicina, 3-piridilglicina, 4-fluorofenilalanina, 4-clorofenilalanina, 2-bromofenilalanina, 3-bromofenilalanina, 4-bromofenilalanina, 2-naftilalanina, 3-(2-quinolil)alanina, 3-(9-antracencil)alanina, ácido 2-amino-3-fenilbutanoico, 3-clorofenilalanina, 3-(2-tienil)alanina, 3-(3-tienil)alanina, 3-fenilserina, 3-(2-piridil)serina, 3-(3-piridil)serina, 3-(4-piridil)serina, 3-(2-tienil)serina, 3-(2-furil)serina, 3-(2-tiazolil)alanina, 3-(4-tiazolil)alanina, 3-(1,2,4-triazol-1-il)-alanina, 3-(1,2,4-triazol-3-il)-alanina, hexafluorovalina, 4,4,4-trifluorovalina, 3-fluorovalina, 5,5,5-trifluoroleucina, ácido 2-amino-4,4,4-trifluorobutírico, 3-cloroalanina, 3-fluoroalanina, ácido 2-amino-3-fluorobutírico, 3-fluoronorleucina, 4,4,4-trifluorotreonina, L-alilglicina, terc-Leucina, propargilglicina, vinilglicina, S-metilcisteína, ciclopentilglicina, ciclohexilglicina, 3-hidroxinorvalina, 4-azaleucina, 3-hidroxileucina, ácido 2-amino-3-hidroxi-3-metilbutanoico, 4-tiaioleucina, acivicina, ácido iboténico, ácido quiscálico, 2-indanilglicina, ácido 2-aminoisobutírico, 2-ciclobutil-2-fenilglicina, 2-isopropil-2-fenilglicina, 2-metilvalina, 2,2-difenilglicina, ácido 1-amino-1-ciclopropanocarboxílico, ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico, ácido 1-amino-1-ciclohexanocarboxílico, ácido 3-amino-4,4,4-trifluorobutírico, 3-fenilisoserina, ácido 3-amino-2-hidroxi-5-metilhexanoico, ácido 3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutírico, ácido 3-amino-3-(4-bromofenil)propiónico, ácido 3-amino-3-(4-clorofenil)propiónico, ácido 3-amino-3-(4-metoxifenil)propiónico, ácido 3-amino-3-(4-fluorofenil)propiónico, ácido 3-amino-3-(2-fluorofenil)propiónico, ácido 3-amino-3-(4-nitrofenil)propiónico, y ácido 3-amino-3-(1-naftil)propiónico. Estos aminoácidos no naturales están disponibles en el mercado en los siguientes proveedores comerciales, incluyendo Aldrich, Sigma, Fluka, Lancaster, ICN, TCI, Advanced ChemTech, Oakwood Products, Indofine Chemical Company, NSC Technology, PCR Research Chemicals, Bachem, Acros Organics, Celgene, Bionet Research, Tyger Scientific, Tocris, Research Plus, Ash Stevens, Kanto, Chiroscience, y Peninsula Lab. Los siguientes aminoácidos se pueden sintetizar de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía: 3,3,3-trifluoroalanina (Sakai, T.; et al. Tetrahedron 1996, 52, 233) y 3,3-difluoroalanina (D'Orchymont, H. Synthesis 1993, 10, 961). Otros grupos N-protectores que pueden usarse en lugar de Z incluyen Acetilo (Ac), terc-butoxicarbonilo (Boc), metoxicarbonilo, o etoxicarbonilo. Los grupos  $R'''/R''''$  a modo de ejemplo no limitantes incluyen hidrógeno,  $CH_3$ ,  $OH$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH(CH_3)(Et)$ ,  $-CH_2Ph$ ,  $-CH_2CH_2SCH_3$ ,  $-CH_2CO_2H$ ,  $-CH_2CH_2CO_2H$ ,  $-(CH_2)_4NH_2$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-CH(CH_3)OH$ ,  $-CH_2Ph-OH$ ,  $-CH_2-imidazol$ ,  $-CH_2SH$ ,  $-CH_2C(O)NH_2$ , y  $-CH_2CH_2C(O)NH_2$ . La estructura general de un aducto de hidroxiaácido es:

40



en la que  $M^+$  es  $H^+$  o un catión monovalente. A modo de ejemplo, el aducto de aminoácido del grupo  $R^4-1$  de Fórmula I es:

45

Adueto de aminoácido R<sup>4</sup>-1.

El término "catión monovalente" como se usa en el presente documento se refiere a cationes inorgánicos tales como, pero sin limitación, iones de metales alcalinos, *por ejemplo*, Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup>, así como cationes orgánicos tales como, pero sin limitación, amonio e iones de amonio sustituidos, *por ejemplo*, NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, NHMe<sub>3</sub><sup>+</sup>, NH<sub>2</sub>Me<sub>2</sub><sup>+</sup>, NHMe<sub>3</sub><sup>+</sup> y NMe<sub>4</sub><sup>+</sup>.

Como se usa en el presente documento, el término "micronización" se refiere a un proceso o método mediante el cual se reduce el tamaño de una población de partículas, normalmente a la escala micrométrica.

10 Como se usa en el presente documento, el término "micra" o "µm" se refiere a "micrómetro", que es 1 x 10<sup>-6</sup> metros.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona composiciones que comprenden un Compuesto de la divulgación y uno o más excipientes. En una realización, el excipiente comprende dimetilsulfóxido o acetona. En una realización, la composición comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable, para proporcionar una "composición farmacéuticamente aceptable". En otra realización, la composición comprende Compuestos de la divulgación micronizados. En otra realización, el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende Miglyol 812, phospholipon 90G, o succinatode tocoferil polietilenglicol 1000, o una mezcla de los mismos. En otra realización, el excipiente farmacéuticamente aceptable consiste esencialmente en Miglyol 812, phospholipon 90G, y succinato de tocoferil polietilenglicol 1000. En otra realización, el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende Labrasol®.

20 En otra realización, el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende monolaurato de sorbitán, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, taurocolato de sodio, ethocel™ o palmitoil-oleoil-fosfatidilcolina, o una mezcla de los mismos. En otra realización, el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende lecitina de soja hidrogenada. El Compuesto de la divulgación se puede mezclar con uno o más excipientes, utilizando un método conocido por los expertos en la técnica.

25 En otra realización, el excipiente comprende etanol, isopropanol, propilenglicol, alcohol bencílico, glicerina, sorbitol, sacarosa, carbopol, maltodextrina, licasina (maltitol), benzoato de sodio, sacárido sódico, lutrol E, F, metilparabeno, propilparabeno, ácido cítrico, capryol 90, Tween 80 (polisorbato 80), Kollidon® CL-M, estearato de polioxilo, hidroxipropilmetilcelulosa, Cremophor® RH 40, Cremophor® EL, carboximetil celulosa de sodio (CMC), goma guar, goma de xantano, polietilenglicol, o polivinil pirrolidona, o una mezcla de los mismos.

30 En otra realización, el excipiente comprende Labrafil®, Labrasol®, Gelucire®, Labrafac®, Lauroglicol™ 90, Peceol™, Transcutol®, Compritol®, Geloil®, Geleol™, o Precirol®, o una mezcla de los mismos.

35 En otra realización, el excipiente comprende capmul, Captex®, o Acconon®, o una mezcla de los mismos.

40 En otra realización, el excipiente comprende DYNACERIN®, DYNACET®, DYNASAN, GALENOL®, IMWITOR (monooleato, estearato, caprilato de glicerilo), ISOFOL® (alcoholes de cadena larga), LIPOXOL® (Macrogol), MASSA ESTARINUM (coco-glicéridos hidrogenados), MIGLYOL (triglicérido caprílico/cáprico), NACOL®, Nafol (alcoholes), SOFTIGEN®, SOFTISAN®, WITEPSOL (coco-glicéridos hidrogenados), o WITOCAN® (coco-gli hidrogenados), o una mezcla de los mismos.

En otra realización, el excipiente comprende acetato succinato de hipromelosa.

45 En otra realización, el excipiente comprende Soluplus® (copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol).

50 Las composiciones pueden contener del 0,01% al 99% en peso de un Compuesto de la divulgación, *por ejemplo*, aproximadamente el 1%, aproximadamente el 2%, aproximadamente el 3%, aproximadamente el 4%, aproximadamente el 5%, aproximadamente el 6%, aproximadamente el 7%, aproximadamente el 8%, aproximadamente el 9%, o aproximadamente el 10%, aproximadamente el 15%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 25%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 35%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 45%, aproximadamente el 50%, aproximadamente el 55%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 65%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 75%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 85%, aproximadamente el 90%, o aproximadamente el 95%. La cantidad en cualquier

composición en particular dependerá de la dosis eficaz, es decir, la dosis que se requiera para conseguir el nivel de expresión génica que se pretende obtener.

5 En otro aspecto, la presente revelación proporciona Compuestos de la divulgación micronizados, y composiciones de los mismos. En una realización, la distribución del tamaño de partícula promedio de la forma micronizada del Compuesto de la divulgación es aproximadamente 20  $\mu\text{m}$  o menos, *por ejemplo*, aproximadamente 19  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 18  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 17  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 16  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 15  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 14  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 13  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 12  $\mu\text{m}$ , o aproximadamente 11  $\mu\text{m}$ , o menos. En otra realización, la distribución del tamaño de partícula promedio es 10  $\mu\text{m}$  o menos, *por ejemplo*, aproximadamente 9  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 8  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 7  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 6  $\mu\text{m}$ , o aproximadamente 5  $\mu\text{m}$ , o menos. En otra realización, la distribución del tamaño de partícula promedio es 5  $\mu\text{m}$  o menos, *por ejemplo*, aproximadamente 4  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 3  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 2  $\mu\text{m}$ , o aproximadamente 1  $\mu\text{m}$ , o menos. En otra realización, la distribución del tamaño de partícula promedio es 1  $\mu\text{m}$  o menos, *por ejemplo*, aproximadamente 0,9  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 0,8  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 0,7  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 0,6  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 0,5  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 0,4  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 0,3  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 0,2  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 0,1  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 0,09  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 0,08  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 0,07  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 0,06  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 0,05  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 0,04  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 0,03  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 0,02  $\mu\text{m}$ , o aproximadamente 0,01  $\mu\text{m}$  o menos.

20 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona métodos para fabricar una composición, que comprende mezclar un Compuesto de la divulgación, o un Compuesto de la divulgación micronizado, con uno o más excipientes. En una realización, el excipiente es un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 En otro aspecto, la presente revelación proporciona métodos para regular la expresión génica de un gen de interés en una célula huésped, que comprende poner en contacto la célula huésped con un Compuesto de la divulgación o una composición del mismo. En una realización, la célula huésped comprende un polinucleótido que codifica un conmutador génico que comprende un dominio de unión a ligando que se une a un Compuesto de la divulgación, en donde el nivel de expresión génica de interés se aumenta, en relación con el nivel de expresión génica de interés en ausencia de un Compuesto de la divulgación. En otra realización, la célula huésped es una célula huésped aislada.

30 En determinadas otras realizaciones, una célula huésped aislada está modificada genéticamente *ex-vivo* (*por ejemplo*, transformada, transfectada o infectada) con una construcción de polinucleótidos que codifica un conmutador génico que comprende un dominio de unión a ligando que se une a un Compuesto de la divulgación. En otra realización, la célula huésped modificada genéticamente *ex-vivo* se administra a un sujeto. En determinadas realizaciones, la expresión de un gen de interés está bajo el control del conmutador génico que comprende un dominio de unión a ligando que se une a un Compuesto de la divulgación. En otra realización, la célula huésped está en un sujeto, *por ejemplo*, un animal, *por ejemplo*, un ser humano. Por ejemplo, una o más células (células huésped) en un sujeto pueden modificarse genéticamente in vivo administrando un vector viral al sujeto (o una población seleccionada de células huésped del mismo), en donde el vector viral comprende un polinucleótido que codifica un conmutador génico que comprende un dominio de unión a ligando que se une a un Compuesto de la divulgación. En otras realizaciones más, la célula huésped es una célula huésped autóloga obtenida de un sujeto mamífero, en la que la célula huésped autóloga está genéticamente modificada con una construcción de polinucleótido que codifica un conmutador génico que comprende un dominio de unión a ligando que se une a un Compuesto de la divulgación. En otra realización, la célula huésped es una célula madre alógena o célula inmune, en la que la célula huésped alógena está genéticamente modificada con una construcción de polinucleótido que codifica un conmutador génico que comprende un dominio de unión a ligando que se une a un Compuesto de la divulgación. En otra realización, un Compuesto de la divulgación se administra a un sujeto en forma de una composición farmacéuticamente aceptable. En otra realización, el conmutador génico comprende un dominio de unión al ligando del receptor de la ecdisona (EcR) que se une a un Compuesto de la divulgación. En otra realización, el conmutador génico también comprende un segundo dominio de unión a ligando que se dimeriza con un primer dominio de unión a ligando (por ejemplo, un dominio de unión a ligando de EcR) que se une a un Compuesto de la divulgación. En una realización, un dominio de unión a ligando de EcR comprende una o más sustituciones de aminoácidos en comparación con la secuencia de polipéptido de EcR de tipo silvestre correspondiente. En otra realización, el segundo dominio de unión al ligando es un dominio de unión a ligando del receptor X retinoico. En otra realización, el segundo dominio de unión a ligando es una USP (proteína ultraspiráculo) de insecto de tipo silvestre. En otra realización, el dominio de unión a ligando del receptor X retinoico (RXR) es un dominio de unión al ligando del receptor X retinoico quimérico. En otra realización, el dominio de unión a ligando quimérico es una quimera de USP de mamífero RxR/invertebrado. En otra realización, la célula huésped también comprende un polinucleótido que codifica un péptido, proteína o polipéptido cuya expresión está regulada por el conmutador génico.

60 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona métodos de tratamiento de una enfermedad, trastorno, lesión o afección en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un Compuesto de la divulgación, o una composición del mismo. En una realización, un vector (o dos o más vectores) comprende un polinucleótido (o polinucleótidos) que codifica un conmutador génico que comprende un dominio de unión a ligando que se une a un Compuesto de la divulgación. En una realización, el vector (o vectores) puede ser un vector de ADN o ARN. En una realización, el vector (o vectores) puede ser un vector plásmido o viral (por ejemplo, un vector de adenovirus o un vector viral adeno-asociado). En una realización, un vector (o vectores) que comprende un polinucleótido (o polinucleótidos) que

codifica un conmutador génico que comprende un dominio de unión a ligando que se une a un Compuesto de la divulgación se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, trastorno, lesión o afección en el sujeto. En una realización, después de la administración de un Compuesto de la divulgación, un gen de interés (GOI) se expresa *in vivo* en un sujeto a partir de un vector (o vectores) que comprende un polinucleótido (o polinucleótidos) que codifica un GOI y que comprende un conmutador génico que comprende un dominio de unión al ligando que se une a un Compuesto de la divulgación. En una realización, una célula huésped dentro del sujeto comprende un polinucleótido que codifica un conmutador génico que comprende un dominio de unión al ligando que se une a un Compuesto de la divulgación. En otra realización, el sujeto es un ser humano. En otra realización, la enfermedad, trastorno, lesión o afección se selecciona del grupo que consiste en cáncer, trastorno relacionado con el metabolismo, enfermedad renal, anemia, trastorno autoinmune, trastorno ocular, trastorno de la sangre, trastorno neurológico, trastorno pulmonar, trastorno reumatológico, trastorno cardíaco, trastorno hepático y enfermedades infecciosas. En otra realización, la enfermedad, trastorno, lesión o afección es cáncer. En otra realización, el cáncer es melanoma. En otra realización, el conmutador génico comprende un dominio de unión al ligando del receptor de la ecdisona (EcR). En otra realización, el conmutador génico también comprende un segundo dominio de unión a ligando que se dimeriza con un primer dominio de unión a ligando (por ejemplo, un dominio de unión a ligando de EcR) que se une a un Compuesto de la divulgación. En una realización, un dominio de unión a ligando de EcR comprende una o más sustituciones de aminoácidos en comparación con la secuencia de polipéptido de EcR de tipo silvestre correspondiente. En otra realización, el segundo dominio de unión a ligando es una USP (proteína ultraespiráculo) de insecto de tipo silvestre. En otra realización, el segundo dominio de unión al ligando es un dominio de unión a ligando del receptor X retinoico. En otra realización, el dominio de unión a ligando del receptor X retinoico (RXR) es un dominio de unión al ligando del receptor X retinoico quimérico. En otra realización, el dominio de unión a ligando quimérico es una quimera de USP de mamífero RxR/invertebrado. En otra realización, la célula huésped también comprende un polinucleótido que codifica un péptido, proteína o polipéptido cuya expresión está regulada por el conmutador génico. En otra realización, el conmutador génico regula la expresión de un polinucleótido que codifica IL-12 o una de sus subunidades. (Véase, por ejemplo, el documento US 2011/0268766).

En otra realización, la presente divulgación proporciona un Compuesto de la divulgación, o una composición del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno, lesión o afección en un sujeto.

En otra realización, la presente divulgación proporciona un Compuesto de la divulgación, o una composición del mismo, para su uso en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad, trastorno, lesión o afección en un sujeto.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona kits que comprenden un Compuesto de la divulgación, o kits que comprenden una composición de un Compuesto de la divulgación y uno o más excipientes. En una realización, el kit comprende, además, instrucciones para administrar un Compuesto de la divulgación a una célula huésped aislada o un sujeto. En otra realización, el kit también comprende el sistema RHEOSWITCH THERAPEUTIC System® (véase, por ejemplo, el Manual de Instrucciones de "RHEOSWITCH® Mammalian Inducible Expression System", New England BioLabs® Inc., Versión 1.3, noviembre de 2007; Karzenowski, D. et al., *BioTechniques* 39:191-196 (2005); Dai, X. et al., *Protein Expr. Purif.* 42:236-245 (2005); Palli, S. R. et al., *Eur. J. Biochem.* 270:1308-1515 (2003); Dhadialla, T. S. et al., *Annual Rev. Entomol.* 43:545-569 (1998); Kumar, M. B. et al., *J. Biol. Chem.* 279:27211-27218 (2004); Verhaegent, M. y Christopoulos, T. K., *Annal. Chem.* 74:4378-4385 (2002); Katalam, A. K., et al., *Molecular Therapy* 13:S103 (2006); y Karzenowski, D. et al., *Molecular Therapy* 13:S194 (2006))

Los Compuestos de la divulgación pueden administrarse a un sujeto junto con otros compuestos farmacéuticamente activos. Los especialistas en la técnica entenderán que los compuestos farmacéuticamente activos a usarse junto con el Compuesto de la divulgación se seleccionarán con el fin de evitar efectos adversos en el receptor o interacciones indeseables entre los compuestos. Los ejemplos de otros compuestos farmacéuticamente activos que se pueden usar junto con un Compuesto de la divulgación son, por ejemplo, agentes quimioterapéuticos contra el SIDA, derivados de aminoácidos, analgésicos, anestésicos, productos anorrectales, antiácidos y antiflatulentos, antibióticos, anticoagulantes, antídotos, agentes antifibrinolíticos, antihistaminas, agentes antiinflamatorios, antineoplásicos, antiparasitarios, antiprotozoarios, antipiréticos, antisépticos, antiespasmódicos y anticolinérgicos, antivíricos, supresores del apetito, medicamentos para la artritis, modificadores de la respuesta biológica, reguladores del metabolismo óseo, evacuantes intestinales, agentes cardiovasculares, estimulantes del sistema nervioso central, potenciadores metabólicos cerebrales, cerumenolíticos, inhibidores de la colinesterasa, preparaciones para el resfriado y la tos, factores estimulantes de colonias, anticonceptivos, agentes citoprotectores, preparaciones dentales, desodorantes, productos dermatológicos, agentes desintoxicantes, agentes para la diabetes, diagnósticos, medicamentos para la diarrea, agonistas del receptor de la dopamina, electrolitos, enzimas y digestivos, preparaciones de ergot, agentes para la fertilidad, suplementos de fibra, agentes antifúngicos, inhibidores de galactorrea, inhibidores de la secreción de ácido gástrico, agentes procinéticos gastrointestinales, inhibidores de gonadotropina, estimulantes del crecimiento del pelo, antianémicos, agentes hemorreológicos, hemostáticos, antagonistas del receptor H<sub>2</sub> de histamina, hormonas, agentes hiperglucémicos, agentes hipolipidémicos, inmunosupresores, laxantes, leprostáticos, adyuvantes para leucaféresis, tensioactivos pulmonares, preparaciones para la migraña, mucolíticos, antagonistas de relajantes musculares, relajantes musculares, antagonistas narcóticos, aerosoles nasales, medicamentos para las náuseas, análogos de nucleósidos, complementos nutricionales, preparaciones para la osteoporosis, oxitócitos, parasimpatolíticos, parasimpaticomiméticos, fármacos para tratar el

Parkinson, adyuvantes de penicilina, fosfolípidos, inhibidores plaquetarios, agentes de porfiria, análogos de la prostaglandina, prostaglandinas, inhibidores de la bomba de protones, medicamentos para el prurito, psicotrópicos, quinolonas, estimulantes respiratorios, estimulantes de la saliva, sustitutos de la sal, agentes esclerosantes, preparaciones para heridas de la piel, ayuda para dejar de fumar, sulfonamidas, simpaticolíticos, trombolíticos, agentes para tratar el síndrome de Tourette, preparaciones para los temblores, preparaciones para la tuberculosis, agentes uricosúricos, agentes de las vías urinarias, contractores uterinos, relajantes uterinos, preparaciones vaginales, agentes para el vértigo, análogos de vitamina D, vitaminas y medios de contraste para el diagnóstico por imágenes. En algunos casos, un Compuesto de la divulgación puede ser útil como un adyuvante a la terapia farmacológica, por ejemplo, para "desactivar" un gen que produce una enzima que metaboliza un medicamento en particular.

Para las aplicaciones agrícolas, los Compuestos de la divulgación, o composiciones de los mismos, pueden usarse para controlar la expresión de proteínas pesticidas, tales como la toxina *Bacillus thuringiensis* (Bt). Dicha expresión puede ser específica del tejido o de la planta. Además, particularmente cuando también se necesita el control de plagas de las plantas, uno o más pesticidas se pueden combinar con el Compuesto de la divulgación, o composiciones de los mismos, proporcionando de ese modo ventajas adicionales y una mayor eficacia, incluso un menor número total de aplicaciones, que si los pesticidas se aplican por separado. Cuando se emplean mezclas con plaguicidas, las proporciones relativas de cada componente en la composición dependerán de la eficacia relativa y la tasa de aplicación deseada de cada plaguicida con respecto a los cultivos, las plagas o las malezas a tratar. Los especialistas en la técnica reconocerán que las mezclas de plaguicidas pueden proporcionar ventajas tales como un espectro de actividad más amplio que si un plaguicida se utiliza solo. Los ejemplos de pesticidas que pueden combinarse en composiciones con Compuestos de la divulgación incluyen fungicidas, herbicidas, insecticidas, acaricidas y microbicidas.

En otras realizaciones agrícolas, los Compuestos de la divulgación se pueden usar para controlar la expresión de uno o más genes de interés (GOI). Los GOI a modo de ejemplo incluyen cualquier rasgo deseado, si el rasgo es un rasgo agronómico, rasgo de entrada, tal como resistencia a herbicidas o insecticidas, los GOI nutricionalmente deseables para el consumidor final (animal o ser humano), así como los GOI deseados para el procesamiento eficiente de el producto de la planta. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, una célula vegetal, un tejido vegetal, una planta completa y similares, se modifican genéticamente con un polinucleótido que codifica un conmutador génico, en el que la expresión de uno o más GOI está bajo el control del conmutador génico. Asimismo, en ciertas realizaciones, una célula fúngica, una célula bacteriana o una célula de levadura se modifica genéticamente con un polinucleótido que codifica un conmutador génico, en el que la expresión de uno o más GOI está bajo el control del conmutador génico.

Los receptores de ecdisona en insectos naturalmente responden a la hormona esteroidea de ecdisona (hormona de la muda) y otros compuestos esteroideos, tales como ponasterona A y muristerona A (Graham et al., *Insect Biochemistry y Molecular Biology* 37:611-626 (2007); Dinan y Hormann, "Ecdysteroid Agonists and Antagonists", *Comprehensive Molecular Insect Science*, 1ª ed.: 197-242, (2005)). Las diacilhidrazinas que tienen actividad agonista del receptor de ecdisona se han descrito como insecticidas. (Véase la Patente de Estados Unidos N.º 5.530.028).

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para controlar, por ejemplo, reducir o prevenir, la propagación de, o para exterminar, insectos que comprende poner en contacto los insectos o su hábitat con una cantidad de eficacia insecticida de un Compuesto de la divulgación o una composición del mismo. En otra realización, los Compuestos de la divulgación, o una composición del mismo, tienen actividad insecticida contra:

(1) insectos del orden de los lepidópteros (Lepidoptera), por ejemplo, *Agrotis ypsilon*, *Agrotis segetum*, *Alabama argillacea*, *Anficarsia gemmatalis*, *Argyrestia conjugella*, *Autographa gamma*, *Bupalus piniarius*, *Cacoecia murinana*, *Capua reticulana*, *Cheimatobia brumata*, *Choristoneura fumiferana*, *Choristoneura occidentalis*, *Cirphis unipuncta*, *Cydia pomonella*, *Dendrolimus pini*, *Diaphania nitidalls*, *Diatraea grandiosella*, *Earias insulana*, *Elasmopalpus lignosellus*, *Eupoecilia ambiguella*, *Evetria bouliana*, *Feltia subterranea*, *Galleria mellonella*, *Grapholitha funebrana*, *Grapholitha molesta*, *Heliothis armigera*, *Heliothis virescens*, *Heliothis zea*, *Hellula undalis*, *Hibernia defoliaria*, *Hyphantria cunea*, *Hyponomeuta malinellus*, *Keiferia lycopersicella*, *Lambdina fiscellaria*, *Laphygma exigua*, *Leucoptera coffeella*, *Leucoptera scitella*, *Lithocolletis blancardella*, *Lobesia botrana*, *Loxostege sticticalis*, *Lymantria dispar*, *Lymantria monacha*, *Lyonetia clerkella*, *Malacosoma neustria*, *Mamestra brassicae*, *Orgyia pseudotsugata*, *Ostrinia nubilalls*, *Panolls flammea*, *Pectinophora gossypiella*, *Peridroma saucia*, *Phalera bucephala*, *Phthorimaea operculella*, *Phyllocnistis citrella*, *Pieris brassicae*, *Plathypena scabra*, *Plutella xylostella*, *Pseudoplusia includens*, *Rhyacionia frustrana*, *Scrobipalpula absoluta*, *Sitotroga cerealella*, *Sparganothis pilleriana*, *Spodoptera frugiperda*, *Spodoptera littoralis*, *Spodoptera litura*, *Thaumatopoea pityocampa*, *Tortrix viridana*, *Trichoplusia ni* y *Zeiraphera Canadensis*;

(2) escarabajos (coleópteros), por ejemplo, *Agrilus sinuatus*, *Agriotes lineatus*, *Agriotes obscurus*, *Amphimallus solstitialis*, *Anisandrus dispar*, *Anthonomus grandis*, *Anthonomus pomorum*, *Aphthona euphoridae*, *Athous haemorrhoidalis*, *Atomaria linearis*, *Blastophagus piniperda*, *Blitophaga undata*, *Bruchus rufimanus*, *Bruchus pisorum*, *Bruchus lentis*, *Byctiscus betulae*, *Cassida nebulosa*, *Cerotoma trifurcata*, *Cetonia aurata*, *Ceuthorrhynchus assimilis*, *Ceuthorrhynchus napi*, *Chaetocnema tibialis*, *Conoderus vespertinus*, *Crioceris*

- 5 *asparagi*, *Ctenicera* ssp., *Diabrotica longicornis*, *Diabrotica semipunctata*, *Diabrotica 12-punctata* *Diabrotica speciosa*, *Diabrotica virgifera*, *Epilachna varivestis*, *Epitrix hiirtpennis*, *Eutinobothrus brasiliensis*, *Hylobius abietis*, *Hypera brunneipennis*, *Hypera postica*, *Ips typographus*, *Lema bilineata*, *Lema melanopus*, *Leptinotarsa decemlineata*, *Limonius californicus*, *Lissorhoptrus oryzophilus*, *Melanotus communis*, *Meligethes aeneus*, *Melolontha hippocastani*, *Melolontha melolontha*, *Oulema oryzae*, *Otiorrhynchus sulcatus*, *Otiorrhynchus ovatus*, *Phaedon cochleariae*, *Phyllobius piri*, *Phyllotreta chrysocephala*, *Phyllophaga* sp., *Phyllopertha horticola*, *Phyllotreta nemorum*, *Phyllotreta striolata*, *Popillia japonica*, *Sitona lineatus* y *Sitophilus granaria*;
- 10 (3) moscas, mosquitos (dípteros), por ejemplo, *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, *Aedes vexans*, *Anastrepha ludens*, *Anopheles maculipennis*, *Anopheles crucians*, *Anopheles albimanus*, *Anopheles gambiae*, *Anopheles freeborni*, *Anopheles leucosphyrus*, *Anopheles minimus*, *Anopheles quadrimaculatus*, *Calliphora vicina*, *Ceratitis capitata*, *Chrysomya bezziana*, *Chrysomya hominivorax*, *Chrysomya macellaria*, *Chrysops discalis*, *Chrysops silacea*, *Chrysops allanticus*, *Cochliomyia hominivorax*, *Contarinia sorghicola* *Cordylobia antropophaga*, *Culicoides furens*, *Culex pipiens*, *Culex nigripalpus*, *Culex quinquefasciatus*, *Culex tarsalis*, *Culiseta inornata*, *Culiseta melanura*, *Dacus cucurbitae*, *Dacus oleae*, *Dasineura brassicae*, *Delia antique*, *Delia coarctata*, *Delia platura*, *Delia radicum*, *Dermatobia hominis*, *Fannia canicularis*, *Geomyza tripunctata*, *Gasterophilus intestinalis*, *Glossina morsifans*, *Glossina palpalis*, *Glossina fuscipes*, *Glossina tachinoides*, *Haematobia irritans*, *Haplodiplosis equestris*, *Hippelates* spp., *Hylemyia platura*, *Hypoderma lineata*, *Leptoconops torrens*, *Liriomyza sativae*, *Liriomyza trifolii*, *Lucilia caprina*, *Lucilia cuprina*, *Lucilia sericata*, *Lycoria pectoralis*, *Mansonina titillanus*, *Mayetiola destructor*, *Musca domestica*, *Muscina stabulans*, *Oestrus ovis*, *Opomyza florum*, *Oscinella frit*, *Pegomya hysocymae*, *Phorbia antiqua*, *Phorbia brassicae*, *Phorbia coarctata*, *Phlebotomus argentipes*, *Psorophora columbiae*, *Psila rosae*, *Psorophora discolor*, *Prosimullum mixtum*, *Rhagoletis cerasi*, *Rhagoletis pomonella*, *Sarcophaga haemorrhoidalis*, *Sarcophaga* sp., *Simulium vittatum*, *Stomoxys calcitrans*, *Tabanus bovinus*, *Tabanus atratus*, *Tabanus lineola*, y *Tabanus similis*, *Tipula oleracea*, y *Tipulapaludosa*;
- 15 (4) trips (tisanópteros), por ejemplo, *Dichromothrips corbettii*, *Dichromothrips* ssp, *Frankliniella fusca*, *Frankliniella occidentalis*, *Frankliniella tritici*, *Scirtothrips citri*, *Thrips olyzae*, *Thrips palmi* y *Thrips tabaci*,
- 20 (5) termitas (isópteros), por ejemplo, *Calotermes flavicollis*, *Leucotermes flavipes*, *Heterotermes aureus*, *Reticulitermes flavipes*, *Reticulitermes virginicus*, *Reticulitermes lucifugus*, *Termes natalensis*, y *Coptotermes formosanus*,
- 25 (6) cucarachas (Blattaria-Blattodea), por ejemplo, *Blattella germanica*, *Blattella asahinae*, *Periplaneta americana*, *Periplaneta japonica*, *Periplaneta brunnea*, *Periplaneta fuliginosa*, *Periplaneta australasiae*, y *Blatta orientalis*;
- 30 (7) chinches (hemípteros), por ejemplo, *Acrosternum hilare*, *Blissus leucopterus*, *Cyrtopeltis notatus*, *Dysdercus cingulatus*, *Dysdercus intermedius*, *Eurygaster integriceps*, *Euschistus impictiventris*, *Leptoglossus phyllopus*, *Lygus illeolaris*, *Lygus pratensis*, *Nezara viridula*, *Piesma quadrata*, *Solubea insularis*, *Thyanta perditor*, *Acyrtosiphon onobrychis*, *Adelges laricis*, *Aphidula nasturtii*; *Aphis fabae*, *Aphis forbesi*, *Aphis pomi*, *Aphis gossypii*, *Aphis grossulariae*, *Aphis schneideri*, *Aphis spiraeicola*, *Aphis sambuci*, *Acyrtosiphon pisum*, *Aulacothum solani*, *Bemisia argentifolii*, *Brachycaudus cardui*, *Brachycaudus helichrysi*, *Brachycaudus persicae*, *Brachycaudus prunicola*, *Brevicoryne brassicae*, *Capitophorus horni*, *Cerosiphia gossypii*, *Chaetosiphon fragaefolii*, *Cryptomyzus ribis*, *Dreyfusia nordmanniana*, *Dreyfusia piceae*, *Dysaphis radicola*, *Dysaulacorthum pseudosolani*, *Dysaphis plantaginea*, *Dysaphis pyri*, *Empoasca fabae*, *Hyalopterus pruni*, *Hyperomyzus lactucae*, *Macrosiphum avenae*, *Macrosiphum euphorbiae*, *Macrosiphum rosae*, *Megoura viciae*, *Melanaphis pyraeae*, *Metopolophium dirhodum*, *Myzus persicae*, *Myzus ascalonicus*, *Myzus cerasi*, *Myzus varians*, *Nasonovia ribis-nigri*, *Nilaparvata lugens*, *Pemphigus bursarius*, *Perkinsiella saccharicida*, *Phorodon humuli*, *Psylla mali*, *Psylla piri*, *Rhopalosiphum ascalonicus*, *Rhopalosiphum maidis*, *Rhopalosiphum padi*, *Rhopalosiphum insertum*, *Sappaphis mala*, *Sappaphis mali*, *Schizaphis graminum*, *Schizoneura lanuginosa*, *Sitobion avenae*, *Trialeurodes vaporariorum*, *Toxoptera aurantiand*, *Viteus vitifolii*, *Cimex lectularius*, *Cimex hemipterus*, *Reduvius senilis*, *Triatoma* spp., y *Arilus critatus*;
- 35 (8) hormigas, abejas, avispas, insectos voladores (himenópteros), por ejemplo, *Athalia rosae*, *Atta cephalotes*, *Atta capiguara*, *Atta cephalotes*, *Atta laevigata*, *Atta robusta*, *Atta sexdens*, *Atta texana*, *Crematogaster* spp., *Hoplocampa minuta*, *Hoplocampa testudinea*, *Monomorium pharaonis*, *Solenopsis geminata*, *Solenopsis invicta*, *Solenopsis richteri*, *Solenopsis xyloni*, *Pogonomyrmex barbatus*, *Pogonomyrmex californicus*, *Pheidole megacephala*, *Dasymutilla occidentalis*, *Bombus* spp. *Vespula squamosa*, *Paravespula vulgaris*, *Paravespula pennsylvanica*, *Paravespula germanica*, *Dolichovespula maculata*, *Vespa crabro*, *Polistes rubiginosa*, *Camponotus floridanus*, y *Linepithema humile*;
- 40 (9) grillos, saltamontes, langostas (ortópteros), por ejemplo, *Acheta domestica*, *Gryllotalpa gryllotalpa*, *Locusta migratoria*, *Melanoplus bivittatus*, *Melanoplus femurrubrum*, *Melanoplus mexicanus*, *Melanoplus sanguinipes*, *Melanoplus spretus*, *Nomadacris septemfasciata*, *Schistocerca americana*, *Schistocerca gregaria*, *Dociostaurus maroccanus*, *Tachycines asynamoros*, *Oedaleus senegalensis*, *Zonozelus variegatus*, *Hieroglyphus daganensis*, *Kraussaria angulifera*, *Calliptamus italicus*, *Chortoicetes terminifera*, y *Locustana pardalina*;
- 45 (10) arácnidos, tales como arácnidos (Acariña), por ejemplo, de las familias *Argasidae*, *Ixodidae* y *Sarcoptidae*, tales como *Amblyomma americanum*, *Amblyomma variegatum*, *Amblyomma maculatum*, *Argas persicus*, *Boophilus annulatus*, *Boophilus decoloratus*, *Boophilus microplus*, *Dermacentor silvarum*, *Dermacentor andersoni*, *Dermacentor variabilis*, *Hyalomma truncatum*, *Ixodes ricinus*, *Ixodes rubicundus*, *Ixodes scapularis*, *Ixodes holociclus*, *Ixodes pacificus*, *Ornithodoros moubata*, *Ornithodoros hermsi*, *Ornithodoros turicata*, *Ornithonyssus bacoti*, *Otobius megnini*, *Dermanyssus gallinae*, *Psoroptes ovis*, *Rhipicephalus sanguineus*, *Rhipicephalus appendiculatus*, *Rhipicephalus evertsi*, *Sarcoptes scabiei*, y *Eriophyidae* spp. tales como *Aculus schlechtendali*, *Phyllocoptera oleivora* y *Eriophyes sheldoni*, *Tarsonemidae* spp. tal como *Phytonemus pallidus* y



*Polyphagotarsonemus latus*; *Tenuipalpidae* spp. tal como *Brevipalpus phoenicis*; *Tetranychidae* spp. tal como *Tetranychus cinnabarinus*, *Tetranychus kanzawai*, *Tetranychus pacificus*, *Tetranychus telarius* y *Tetranychus urticae*, *Panonychus ulmi*, *Panonychus citri*, y *Oligonychus pratensis*; *Araneida*, por ejemplo, *Lafroedectus mactans*, y *Loxosceles reclusa*,

5 (11) pulgas (sifonápteros), por ejemplo, *Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides canis*, *Xenopsylla cheopis*, *Pulex irritans*, *Tunga penetrans*, y *Nosopsyllus fasciatus*;

(12) lepisma, insectos de fuego (tisanuros), por ejemplo, *Lepisma saccharins* y *Thermobia domestica*;

(13) ciempiés (quilópodos), por ejemplo, *Scutigera coleoptrata*,

(14) milpiés (diplópodos), por ejemplo, *Narceus* spp.,

10 (15) tijeretas (dermápteros), por ejemplo, *forficula auricularia*; y/o

(16) piojos (ftirápteros), por ejemplo, *Pediculus humanus capitis*, *Pediculus humanus corporis*, *Pthirus pubis*, *Haematopinus eurytenuis*, *Haematopinus suis*, *Linognathus vituli*, *Bovicola bovis*, *Menopon gallinae*, *Menacanthus stramineus* y *Solenopotes capillatus*.

15 En otra realización, los Compuestos de la divulgación, o composiciones de los mismos, tienen actividad insecticida contra los insectos del orden de los dípteros, hemípteros o lepidópteros. En otra realización, los Compuestos de la divulgación, o una composición del mismo, tienen actividad insecticida contra insectos del orden de los lepidópteros. En otra realización, el Compuesto de la divulgación, o una composición del mismo, tienen actividad insecticida contra insectos del orden de los hemípteros.

20 Los Compuestos de la divulgación, o composiciones de los mismos, se pueden aplicar al follaje de las plantas como pulverizaciones acuosas por métodos comúnmente empleados, tales como pulverizadores convencionales hidráulicos de alto contenido, pulverizadores de bajo contenido, por chorro de aire y pulverizaciones aéreas. La dilución y tasa de aplicación dependerán del tipo de kit empleado, el método y la frecuencia de aplicación deseada y la tasa de aplicación del ligando. Puede ser deseable incluir adyuvantes adicionales en el tanque de pulverización.

25 Dichos adyuvantes incluyen tensioactivos, dispersantes, esparcidores, apelmazantes, agentes antiespumantes, emulsionantes y otros materiales similares que se describen en McCutcheon's Emulsifiers and Detergents, McCutcheon's Emulsifiers and Detergents/Functional Materials, y McCutcheon's Functional Materials, todos publicados anualmente por la División McCutcheon de MC Publishing Company (Nueva Jersey). Los Compuestos de la divulgación, o composiciones de los mismos, también se pueden mezclar con fertilizantes o materiales fertilizantes antes de su aplicación. Los Compuestos de la divulgación, o composiciones de los mismos, y el material fertilizante sólido también se pueden mezclar en un equipo de mezclado, o se pueden incorporar con fertilizantes en formulaciones granulares. Se puede utilizar cualquier proporción relativa de fertilizante que resulte adecuada para los cultivos y malezas a tratar. Los Compuestos de la divulgación, o composiciones de los mismos, comprenderán

30 normalmente del 5 % al 50 % de la composición fertilizante. Estas composiciones proporcionan materiales fertilizantes que promueven el rápido crecimiento de las plantas deseadas y, al mismo tiempo, la expresión génica de control.

40 Como se usa en el presente documento, el término "cantidad terapéuticamente eficaz", se refiere a la cantidad de un Compuesto de la divulgación suficiente para tratar uno o más síntomas de una enfermedad, afección, lesión o trastorno, o prevenir el avance de la enfermedad, afección, lesión o trastorno, o causar la regresión de la enfermedad, afección, lesión o trastorno. Por ejemplo, con respecto al tratamiento del cáncer, en una realización, una cantidad terapéuticamente eficaz se referirá a la cantidad de un Compuesto de la divulgación que disminuye la velocidad de crecimiento del tumor, disminuye la masa tumoral, disminuye el número de metástasis, aumenta el tiempo de progresión del tumor o aumenta el tiempo de supervivencia en al menos aproximadamente el 5%, al menos aproximadamente el 10%, al menos aproximadamente el 15%, al menos aproximadamente el 20%, al menos aproximadamente el 25%, al menos aproximadamente el 30%, al menos aproximadamente el 35%, al menos aproximadamente el 40%, al menos aproximadamente el 45%, al menos aproximadamente el 50%, al menos aproximadamente el 55%, al menos aproximadamente el 60%, al menos aproximadamente el 65%, al menos

50 aproximadamente el 70%, al menos aproximadamente el 75%, al menos aproximadamente el 80%, al menos aproximadamente el 85%, al menos aproximadamente el 90%, al menos aproximadamente el 95%, o al menos aproximadamente el 100%.

55 Como se usa en el presente documento, el término "cantidad de eficacia insecticida" se refiere a la cantidad de un Compuesto de la divulgación suficiente para controlar, por ejemplo, reducir o prevenir la propagación de los insectos o exterminarlos. Por ejemplo, una cantidad con efecto insecticida se refiere a la cantidad de un Compuesto de la divulgación que induce la muda prematura y la muerte en un insecto.

60 Los términos "un" y "una" se refieren a uno o más de uno.

El término "aproximadamente", como se usa en el presente documento, incluye el número mencionado  $\pm 10\%$ . Por lo tanto, "aproximadamente 10" significa de 9 a 11.

65 Como se usa en el presente documento, el término "excipiente" se refiere a cualquier ingrediente de una composición que no sea el Compuesto de la divulgación. Un excipiente es normalmente una sustancia inerte que se añade a una composición para facilitar el procesamiento, manipulación, administración, etc., del Compuesto de la

divulgación. Los excipientes útiles incluyen, pero sin limitación, adyuvantes, antiadherentes, aglutinantes, vehículos, disgregantes, cargas, aromas, colores, diluyentes, lubricantes, emolientes, conservantes, sorbentes, disolventes, tensioactivos y edulcorantes.

- 5 Los excipientes farmacéuticos convencionales se conocen bien por los expertos en la técnica. En particular, un experto en la técnica reconocerá que una amplia diversidad de excipientes farmacéuticamente aceptables se puede utilizar en mezcla con los Compuestos de la divulgación, incluyendo los que se enumeran en Handbook of Pharmaceutical Excipients, Pharmaceutical Press 4ª Ed. (2003), y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, 21ª ed. (2005). En una realización, la composición comprende uno o más
- 10 de los siguientes excipientes: agua, Labrasol, Lauroglicol 90, Phosal 53 MCT, Miglyol, Cremophor® EL, polisorbato 80, Crillett 1 HP, miristato de isopropilo, ácido oleico, y/o PEG 400 NF. En otra realización, la composición comprende un lípido.

15 Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen cargas tales como sacáridos, por ejemplo, trehalosa, lactosa o sacarosa, manitol o sorbitol, preparaciones de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo, fosfato tricálcico o hidrogenofosfato de calcio, así como aglutinantes tales como pasta de almidón, utilizando, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetil-celulosa sódica, y/o polivinil pirrolidona. Si se desea, pueden añadirse agentes desintegrantes, tales como los almidones mencionados anteriormente y también carboximetil-almidón,

20 polivinilpirrolidona reticulada, agar, ácido alginico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio. Los auxiliares son agentes reguladores del flujo y lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico o sales del mismo, tales como estearato de magnesio o estearato de calcio, y/o polietilenglicol. En una realización, los núcleos de grageas se proporcionan con recubrimientos adecuados que, si se desea, son resistentes a los jugos gástricos. Para este propósito, se pueden usar soluciones de sacárido concentradas, que pueden contener opcionalmente goma arábiga,

25 talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Con el fin de producir recubrimientos resistentes a los jugos gástricos, se usan soluciones de preparaciones adecuadas de celulosa, tales como ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de las grageas, por ejemplo, para su identificación o para caracterizar combinaciones de dosis de compuestos activos.

30 Las preparaciones farmacéuticas que se pueden usar por vía oral incluyen cápsulas a presión hechas de gelatina, así como cápsulas blandas, selladas fabricadas de gelatina y un plastificante, tales como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste por presión pueden contener los compuestos activos en forma de granulos o nanopartículas que opcionalmente pueden mezclarse con cargas tales como lactosa, aglutinantes, tales como almidones y/o lubricantes,

35 tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En una realización, se disuelve o se suspende en líquidos adecuados, tales como aceites grasos o parafina líquida, opcionalmente con estabilizadores.

40 Los aceites grasos pueden comprender mono, di o triglicéridos. Los mono, di y triglicéridos incluyen aquellos que se derivan de ácidos C<sub>6</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>12</sub>, C<sub>14</sub>, C<sub>16</sub>, C<sub>18</sub>, C<sub>20</sub> y C<sub>22</sub>. Los diglicéridos a modo de ejemplo incluyen, en particular, dioleína, dipalmitoleína, y diglicéridos mixtos de caprillina-caprina. Los triglicéridos preferidos incluyen aceites vegetales, aceites de pescado, grasas animales, aceites vegetales hidrogenados, aceites vegetales parcialmente hidrogenados, triglicéridos sintéticos, triglicéridos modificados, triglicéridos fraccionados, triglicéridos de cadena media y larga, triglicéridos estructurados, y mezclas de los mismos. Los ejemplos de triglicéridos incluyen: aceite de almendras; aceite de babasú; aceite de borraja; aceite de semilla de grosella negra; aceite de canola;

45 aceite de ricino; aceite de coco; aceite de maíz; aceite de semillas de algodón; aceite de onagra; aceite de semilla de uva; aceite de cacahuete; aceite de semilla de mostaza; aceite de oliva; aceite de palma; aceite de semilla de palma; aceite de cacahuete; aceite de colza; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de hígado de tiburón; aceite de soja; aceite de girasol; aceite de ricino hidrogenado; aceite de coco hidrogenado; aceite de palma hidrogenado; aceite de soja hidrogenado; aceite vegetal hidrogenado; aceite semilla de algodón hidrogenado y aceite de ricino;

50 aceite de soja parcialmente hidrogenado; aceite de soja y semilla de algodón parcialmente hidrogenado; tricaproato de glicerilo; tricaprillato de glicerilo; tricaprato de glicerilo; triundecanoato de glicerilo; trilaurato de glicerilo; trioleato de glicerilo; trilinoleato de glicerilo; trilinolenato de glicerilo; tricaprillato/caprato de glicerilo; tricaprillato/caprato/laurato de glicerilo; tricaprillato/caprato/linoleato de glicerilo; y tricaprillato/caprato/estearato de glicerilo.

55 En una realización, el triglicérido es el triglicérido de cadena media que se encuentra en el mercado bajo el nombre comercial LABRAFAC CC. Otros triglicéridos incluyen aceites neutros, *por ejemplo*, aceites vegetales neutros, en particular aceites de coco fraccionados, tales como los conocidos y disponibles comercialmente bajo el nombre comercial MIGLYOL, incluyendo los productos: MIGLYOL 810; MIGLYOL 812; MIGLYOL 818; y CAPTEX® 355. Otros triglicéridos son triglicéridos de ácido caprillo-cáprico tales como los conocidos y disponibles comercialmente

60 bajo el nombre comercial MYRITOL, incluyendo el producto MYRITOL 813. Otros triglicéridos de esta clase son CAPMUL MCT, CAPTEX® 200, CAPTEX® 300, CAPTEX® 800, NEOBEE M5 y MAZOL 1400.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden los triglicéridos también pueden comprender además tensioactivos lipófilos y/o hidrófilos que pueden formar soluciones transparentes tras la disolución con un disolvente acuoso. Uno de dichos tensioactivos es succinato de tocoferil polietilenglicol 1000 (vitamina E TPGS). Los ejemplos de tales composiciones se describen en la Pat. de Estados Unidos 6.267.985.

En otra realización, el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende LABRASOL (Gattefosse SA), que es glicéridos caprílico/cáprico PEG-8. En otra realización, el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende PL90G, vitamina E TPGS y Miglyol 812N.

5 Como se usa en el presente documento, el término "tratar", "que trata", o "tratamiento" pretende incluir la administración a un sujeto de un Compuesto de la divulgación o una composición del mismo, para los fines de mejorar o curar una enfermedad, trastorno, lesión o afección, incluyendo el tratamiento preventivo.

10 Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un insecto, planta, algas o animal, *por ejemplo*, animal humano o veterinario, *por ejemplo*, vaca, oveja, cerdo, caballo, perro o gato. En una realización, una célula huésped del sujeto comprende un polinucleótido que codifica un conmutador génico que comprende un dominio de unión al ligando que se une a un Compuesto de la divulgación.

15 Como se usa en el presente documento, el término "gen de interés" es cualquier gen que se quiere expresar que codifica un péptido, proteína o polipéptido.

Como se usa en el presente documento, el término "expresión génica" se refiere a la transcripción de ADN a ARN mensajero (ARNm), y/o la traducción de ARNm en la secuencia de aminoácidos.

20 Como se usa en el presente documento, el término "regulación de la expresión génica" se refiere a aumentar el nivel de la expresión génica en respuesta al contacto de un Compuesto de la divulgación con el dominio de unión a ligando que se une a un Compuesto de la divulgación, en relación con el nivel de la expresión génica en ausencia de contacto con el dominio de unión del ligando que se une a un Compuesto de la divulgación.

25 Como se usa en el presente documento, el término "conmutador génico" se refiere al péptido, proteína, polipéptido o complejo que funciona para (a) unir un Compuesto de la divulgación, *es decir*, el ligando; y (b) regular la transcripción de un gen de interés de una manera dependiente de ligando. Los conmutadores génicos son útiles para diversas aplicaciones tales como terapia génica, producción de proteínas en las células, ensayos de cribado de alto rendimiento basados en células, genómica funcional, y regulación de rasgos en plantas y animales transgénicos.

30 En una realización, el polinucleótido que codifica un conmutador génico es un polinucleótido recombinante, *es decir*, un polinucleótido, que ha sido diseñado, por manipulación biológica molecular, para codificar el conmutador génico. En otra realización, el polinucleótido recombinante es un polinucleótido sintético. Véase, *por ejemplo*, Pub. de Sol. de Pat. de Estados Unidos N.º 2012/0322148, 2012/0185954, y 2011/0059530.

35 Como se usa en el presente documento, el término "gen" se refiere a un polinucleótido que comprende los nucleótidos que codifican una molécula funcional, incluyendo moléculas funcionales producidas solo por la transcripción (por ejemplo, una especie de ARN bioactivo) o por transcripción y traducción (por ejemplo, un polipéptido). El término "gen" incluye ADNc y los ácidos nucleicos de ADN genómico. "Gen" también se refiere a un fragmento de ácido nucleico que expresa un ARN, proteína o polipéptido específico, incluyendo secuencias reguladoras precedentes (secuencias no codificantes 5') y siguientes (secuencias no codificantes 3') de la secuencia codificadora. "Gen nativo" se refiere a un gen tal como se encuentra en la naturaleza con sus propias secuencias reguladoras. "Gen quimérico" se refiere a cualquier gen que no es un gen nativo, que comprende secuencias reguladoras y/o codificantes que no se encuentran juntas en la naturaleza. Por consiguiente, un gen quimérico puede comprender secuencias reguladoras y secuencias de codificación que derivan de diferentes fuentes, o secuencias reguladoras y secuencias de codificación derivadas de la misma fuente, pero dispuestas de una manera diferente que la encontrada en la naturaleza. Un gen quimérico puede comprender secuencias de codificación derivadas de diferentes fuentes o secuencias reguladoras derivadas de diferentes fuentes. "Gen endógeno" se refiere a un gen nativo en su localización natural en el genoma de un organismo. Un gen "extraño" o gen "heterólogo" o "exógeno" se refiere a un gen no encontrado normalmente en el organismo huésped, pero que se introduce en el organismo huésped por transferencia génica. Los genes extraños pueden comprender genes nativos insertados en un organismo no nativo, o genes quiméricos. Un "transgen" es un gen que ha sido introducido en el genoma por un procedimiento de transformación.

55 En una realización, los Compuestos de la divulgación se administran a una célula huésped aislada o un sujeto en forma de una composición. En otra realización, los Compuestos de la divulgación se administran a una célula huésped aislada o un sujeto en forma de una composición farmacéuticamente aceptable.

60 Como se usa en el presente documento, el término "se dimeriza con el dominio de unión a ligando que se une a un Compuesto de la divulgación" se refiere a una interacción proteína-proteína selectiva.

65 En una realización, la eficacia del conmutador génico o "EC<sub>50</sub>" de un Compuesto de la divulgación es aproximadamente 20 µM o menos, aproximadamente 10 µM o menos, aproximadamente 5 µM o menos, aproximadamente 3 µM o menos, aproximadamente 2 µM o menos, aproximadamente 1 µM o menos, aproximadamente 500 nM o menos, aproximadamente 300 nM o menos, aproximadamente 200 nM o menos, o aproximadamente 100 nM o menos, por ejemplo, aproximadamente 75 nM, aproximadamente 50 nM,

aproximadamente 25 nM, aproximadamente 15 nM, aproximadamente 10 nM, aproximadamente 9 nM, aproximadamente 8 nM, aproximadamente 7 nM, aproximadamente 6 nM, aproximadamente 5 nM, aproximadamente 4 nM, aproximadamente 3 nM, aproximadamente 2 nM, aproximadamente 1 nM, aproximadamente 0,5 nM, o menos en un ensayo de conmutador génico celular. Los ejemplos de ensayos *in vitro* para medir la expresión génica regulada por conmutador génico se conocen bien por los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, Karzenowski et al., BioTechniques 39: 191-200 (2005).

Como se usa en el presente documento, la "EC<sub>50</sub>" es la "concentración eficaz máxima media", que se refiere a la concentración de un Compuesto de la divulgación que induce un cambio regulado por conmutador génico en la expresión de un polinucleótido que codifica un gen de interés que está a medio camino entre el nivel inicial de expresión y el nivel máximo de expresión después de un tiempo de exposición determinado.

Como se usa en el presente documento, el término "dominio de unión a ligando que se une un Compuesto de la divulgación" se refiere a una secuencia de aminoácidos que se une selectivamente a un Compuesto de la divulgación. En los métodos que se divulgan en el presente documento, un Compuesto de la divulgación se une a un dominio de unión a ligando, *por ejemplo*, un dominio de unión a ligando del receptor de ecdisona, que es parte de un complejo de activación de la transcripción dependiente de ligando que regula la expresión de una secuencia de polinucleótidos que codifica un gen de interés. Por lo tanto, la expresión génica de interés está regulada en un ligando (Compuesto de la divulgación) de manera dependiente.

En una realización, el dominio de unión a ligando que se une un Compuesto de la divulgación, *por ejemplo*, un dominio de unión a ligando del receptor de ecdisona, se dimeriza con otro dominio de unión a ligando, *por ejemplo*, un dominio de unión a ligando del receptor retinoide X, para formar un complejo proteína-proteína.

En una realización, la expresión génica de interés está regulada por un Compuesto de la divulgación en una manera de activada/inactivada que es independiente de la concentración o la dosis del Compuesto de la divulgación. En otra realización, la expresión génica de interés está regulada por un Compuesto de la divulgación en una manera dependiente de la concentración (o de la dosis), *es decir*, existe una relación dosis-respuesta entre la concentración (o dosis) de un Compuesto de la divulgación y el nivel de la expresión génica del gen de interés. Véase, *por ejemplo*, el documento US 2009/0123441.

El término "unido operativamente" se refiere a la asociación de secuencias de polinucleótidos en un único polinucleótido de manera que la función de uno se ve afectada por el otro. Por ejemplo, un promotor está unido operativamente con una secuencia codificadora cuando es capaz de afectar a la expresión de esa secuencia codificadora (es decir, que la secuencia codificadora está bajo el control transcripcional del promotor). Las secuencias codificantes pueden unirse operativamente a secuencias reguladoras en orientación sentido o antisentido.

En una realización, la célula huésped es una célula huésped aislada. En una realización, una célula huésped "aislada" se refiere a una célula que no está presente en un sujeto. En una realización, una célula huésped "aislada" se refiere a unas o más células huésped en un aparato de cultivo celular o en una preparación de cultivo de células.

En una realización, la célula huésped está dentro de un sujeto, y la célula huésped se pone en contacto con un Compuesto de la divulgación por la administración del Compuesto de la divulgación o una composición del mismo, al sujeto. En otra realización, la célula huésped se pone en contacto con un Compuesto de la divulgación o una composición del mismo, *in vitro*. En otra realización, la célula huésped se pone en contacto con un Compuesto de la divulgación o una composición del mismo, *ex vivo*. En otra realización, la célula huésped está en un sujeto humano. En otra realización, la célula huésped está en un sujeto animal. En otra realización, la célula huésped está en un sujeto vegetal. En otra realización, la célula huésped está en un sujeto algas.

En una realización, Los Compuestos de la divulgación, o composiciones de los mismos, se administran a un sujeto. En una realización, Los Compuestos de la divulgación, o composiciones de los mismos, se administran a un sujeto por vía oral. En otra realización, Los Compuestos de la divulgación, o composiciones de los mismos, se administran a un sujeto por vía parenteral. En otra realización, Los Compuestos de la divulgación, o composiciones de los mismos, se administran por vía subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal o intratumoral.

Además de o junto con los modos de administración anteriores, los Compuestos de la divulgación, o composiciones de los mismos, se pueden añadir a los alimentos consumidos por un sujeto. En una realización, Los Compuestos de la divulgación, o composiciones de los mismos, se combinan, se mezclan o se unen con el material de alimentación para proporcionar un "producto alimenticio". El término "material alimenticio" se usa en su sentido más amplio posible, e incluye cualquier forma, *por ejemplo*, sólida, emulsión, líquido, de materiales ingeribles consumidos por un animal, *por ejemplo*, un ser humano. Los productos alimenticios pueden formularse de manera que el sujeto tome una cantidad apropiada de un Compuesto de la divulgación, o una composición del mismo, con su dieta. En otra realización, un Compuesto de la divulgación, o una composición del mismo, se formulan como una premezcla que se añade al material alimenticio. En una realización, el producto alimenticio o premezcla comprende un Compuesto de la divulgación, o una composición del mismo, y uno o más lípidos.

En una realización, el dominio de unión a ligando en el conmutador génico que se une a un Compuesto de la divulgación es un dominio de unión a ligando del receptor nuclear del Grupo H o un mutante del mismo, que se une a un Compuesto de la divulgación. En otra realización, el dominio de unión a ligando del receptor nuclear del Grupo H se selecciona del grupo que consiste en un dominio de unión a ligando de receptor de ecdisona, un dominio de unión a ligando del receptor ubicuo, un dominio de unión al ligando del receptor-1 huérfano, un dominio de unión a ligando NER-1, un dominio de unión a ligando de la proteína-15 que interactúa con el receptor, un dominio de unión al ligando del receptor-3 del hígado X, un dominio de unión al ligando de proteína de tipo receptor de la hormona esteroide, un dominio de unión al ligando del receptor X del hígado, un dominio de unión al ligando del receptor X del hígado, un dominio de unión al ligando del receptor X farnesoide, un dominio de unión al ligando de la proteína-14 que interactúa con el receptor, y un dominio de unión al ligando del receptor de farnesol o un mutante del mismo, que se une a un Compuesto de la divulgación.

En otra realización, el dominio de unión a ligando del receptor nuclear del Grupo H es un dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona o un mutante del mismo, que se une a un Compuesto de la divulgación. En otra realización, el dominio de unión a ligando del receptor de ecdisona se selecciona del grupo que consiste en un dominio de unión a ligando del receptor de ecdisona de artrópodos, un dominio de unión a un ligando del receptor de ecdisona de lepidópteros, un dominio de unión a ligando del receptor de ecdisona de dípteros, un dominio de unión al ligando de receptor de ecdisona de ortópteros, un dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona de homópteros y un dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona de hemipteros, un dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona de tórtix *Choristoneura fumiferana*, un dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona de escarabajo *Tenebrio molitor*, un dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona de *Manduca sexta*, un dominio de unión a ligando del receptor de ecdisona de *Heliothis virescens*, un dominio de unión a ligando de mosquito *Chironomus tentans*, un dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona de la polilla de seda *Bombyx mori*, un dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona de arbusto marrón *Bicyclus anynana*, un dominio de unión a ligando del receptor de ecdisona de castaño de Indias *Junonia coenia*, un dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona de la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*, un dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona del mosquito *Aedes aegypti*, un dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona de la moscarda *Lucilia capitata*, un dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona del moscardón *Lucilia cuprina*, un dominio de unión a ligando del receptor de ecdisona del moscardón *Calliphora vicina*, un dominio de unión al ligando de la mosca de la fruta del Mediterráneo *Ceratitis capitata*, un dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona de la langosta *Locusta migratoria*, un dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona del áfido *Myzus persicae*, un dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona del cangrejo violinista *Celaca pugilator*, un dominio de unión al ligando del receptor de la ecdisona de la garrapata *Amblyomma americanum*, un dominio de unión al ligando de receptor de ecdisona de la mosca blanca *Bemisia argentifolii*, un dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona del saltahoja *Nephtetix cincticeps*, o un mutante de los mismos, que se une a un Compuesto de la divulgación. En otra realización, el dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona es un dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona del gusano de las yemas de abeto *Choristoneura fumiferana*, cuya secuencia de aminoácidos se expone en la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 2006/0100416 A1.

En otra realización, el dominio de unión del ligando del receptor de ecdisona es un mutante del dominio de unión al ligando del gusano de las yemas de abeto del receptor de ecdisona *Choristoneura fumiferana* que se une un Compuesto de la divulgación.

Los dominios de unión a ligando del receptor de ecdisona adecuados incluyen los que se divulgan, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos N.º 7.935.510; 7.919.269; 7.563.879; y en la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 2006/0100416 A1.

En una realización, el conmutador génico comprende un dominio de unión al ligando que se dimeriza con el dominio de unión del ligando que se une a un Compuesto de la divulgación. En una realización, el dominio de unión a ligando que se dimeriza con el dominio de unión al ligando que se une a un Compuesto de la divulgación es un dominio de unión al ligando del receptor nuclear de Grupo B. En otra realización, el dominio de unión al ligando del receptor nuclear del Grupo B se selecciona del grupo que consiste en un dominio de unión al ligando del receptor X retinoide, un dominio de unión al ligando de la proteína que se une a la región H-2 II, un dominio de unión al ligando co-regulador 1 del receptor nuclear, un dominio de unión al ligando de la proteína ultraespiráculo, un dominio de unión al ligando del receptor nuclear 2C1, y un dominio de unión al ligando del factor corión 1. En otra realización, un dominio de unión al ligando que se dimeriza con el dominio de unión al ligando que se une a un Compuesto de la divulgación no es un dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona.

En una realización, el dominio de unión al ligando que se dimeriza con el dominio de unión a ligando que se une a un Compuesto de la divulgación es un dominio de unión al ligando del receptor X retinoico. En otra realización, el dominio de unión al ligando del receptor X retinoico es un dominio de unión al ligando del receptor X retinoico. En otra realización, el dominio de unión al ligando del receptor X retinoico es un dominio de unión a ligando del receptor X retinoico de *Homo sapiens*. En otra realización, el dominio de unión al ligando del receptor X retinoico es una isoforma  $\alpha$  del receptor X retinoico. En otra realización, el dominio de unión al ligando del receptor X retinoico es una isoforma  $\beta$  del receptor X retinoico. En otra realización, el dominio de unión al ligando del receptor X retinoico es una isoforma  $\gamma$  del receptor X retinoico.

En otra realización, el dominio de unión al ligando del receptor X retinoico es un dominio de unión al ligando del receptor X retinoico de invertebrado. En otra realización, el dominio de unión al ligando del receptor X retinoico de invertebrado es un dominio de unión al ligando del receptor X retinoico de *Locusta migratoria*.

- 5 En otra realización, el dominio de unión al ligando del receptor X retinoico de invertebrado es un dominio de unión al ligando del receptor X retinoico que no es de lepidópteros y no es de dípteros.

10 En una realización, el dominio de unión al ligando del receptor retinoide es un dominio de unión al ligando del receptor X retinoide de vertebrados, un dominio de unión al ligando del receptor X retinoide de invertebrados, un dominio de unión al ligando de la proteína ultraespiráculo o un dominio de unión al ligando del receptor X retinoide quimérico.

15 En una realización, el dominio de unión al ligando del receptor X retinoide quimérico comprende dos fragmentos de polipéptido, en donde el primer fragmento de polipéptido proviene de un dominio de unión al ligando del receptor X retinoide de vertebrados, un dominio de unión al ligando del receptor X retinoide de invertebrados, o un dominio de unión al ligando de la proteína ultraespiráculo; y el segundo fragmento de polipéptido proviene de un dominio de unión al ligando del receptor X retinoide de vertebrados diferente, un dominio de unión al ligando del receptor X retinoide de invertebrados diferente, o un dominio de unión al ligando de la proteína ultraespiráculo diferente.

20 En otra realización, el dominio de unión al ligando del receptor X retinoide quimérico es uno que se divulga en la patente de Estados Unidos N.º 7.531.326.

25 En otra realización, el primer fragmento de polipéptido del dominio de unión al ligando del receptor X retinoide quimérico comprende hélices 1-6, hélices 1-7, hélices 1-8, hélices 1-9, hélices 1-10, hélices 1-11 o hélices 1-12 de una primera especie de receptor X retinoide; y el segundo fragmento de polipéptido del dominio de unión al ligando del receptor X retinoide quimérico comprende hélices 7-12, hélices 8-12, hélices 9-12, hélices 10-12, hélices 11-12, hélice 12, o dominio F de una segunda especie de receptor X retinoide, respectivamente.

30 En otra realización, el primer fragmento de polipéptido del dominio de unión al ligando del receptor X retinoide quimérico comprende las hélices 1-6 de una primera especie RXR de acuerdo con la divulgación, y el segundo fragmento de polipéptido del dominio de unión al ligando del receptor X retinoide quimérico comprende las hélices 7-12 de una segunda especie de receptor X retinoide.

35 En otra realización, el primer fragmento de polipéptido del dominio de unión al ligando del receptor X retinoide quimérico comprende las hélices 1-7 de una primera especie del receptor X retinoide de acuerdo con la divulgación, y el segundo fragmento de polipéptido del dominio de unión al ligando del receptor X retinoide quimérico comprende las hélices 8-12 de una segunda especie del receptor X retinoide.

40 En otra realización, el primer fragmento de polipéptido del dominio de unión al ligando del receptor X retinoide quimérico comprende las hélices 1-8 de una primera especie del receptor X retinoide, y el segundo fragmento de polipéptido del dominio de unión al ligando del receptor X retinoide quimérico comprende las hélices 9-12 de una segunda especie del receptor X retinoide.

45 En otra realización, el primer fragmento de polipéptido del dominio de unión al ligando del receptor X retinoide quimérico comprende las hélices 1-9 de una primera especie del receptor X retinoide, y el segundo fragmento de polipéptido del dominio de unión al ligando del receptor X retinoide quimérico comprende las hélices 10-12 de una segunda especie del receptor X retinoide.

50 En otra realización, el primer fragmento de polipéptido del dominio de unión al ligando del receptor X retinoide quimérico comprende las hélices 1-10 de una primera especie del receptor X retinoide, y el segundo fragmento de polipéptido del dominio de unión al ligando del receptor X retinoide quimérico comprende las hélices 11-12 de una segunda especie del receptor X retinoide.

55 En otra realización, el primer fragmento de polipéptido del dominio de unión al ligando del receptor X retinoide quimérico comprende las hélices 1-11 de una primera especie de receptor X retinoide, y el segundo fragmento de polipéptido del dominio de unión al ligando del receptor X retinoide quimérico comprende la hélice 12 de una segunda especie de receptor X retinoide.

60 En otra realización preferida, el primer fragmento de polipéptido del dominio de unión al ligando del receptor X retinoide quimérico comprende las hélices 1-12 de una primera especie de receptor X retinoide, y el segundo fragmento de polipéptido del dominio de unión al ligando del receptor X retinoide quimérico comprende un dominio F de una segunda especie de receptor X retinoide.

65 En una realización, el primer fragmento de polipéptido en el dominio de unión al ligando del receptor X retinoide quimérico es la secuencia del receptor X retinoide humano, y el segundo fragmento de polipéptido en el dominio de unión al ligando del receptor X retinoide quimérico es la secuencia del receptor X retinoide de invertebrados. En otra

realización, la secuencia del receptor X retinoide de invertebrados es la secuencia del receptor X retinoide de *Locusta migratoria*.

5 En otra realización, el primer fragmento de polipéptido del dominio de unión al ligando del receptor X retinoide quimérico comprende las hélices 1-8 de un receptor X retinoide humano, y el segundo fragmento de polipéptido del dominio de unión al ligando del receptor X retinoide quimérico comprende las hélices 9-12 del receptor X retinoide de *Locusta migratoria*.

10 En una realización, el conmutador génico comprende, además, un dominio de unión a ADN ("DBD"). En otra realización, el DBD se selecciona del grupo que consiste en un DBD de GAL4, un DBD de LexA, un DBD del factor de transcripción, un DBD de un miembro de la superfamilia del receptor nuclear de la hormona esteroide/tiroidea, un DBD de LacZ bacteriano y un DBD de la levadura.

15 En una realización, el conmutador génico comprende, además, un dominio de transactivación ("TD"). En otra realización, el dominio de transactivación se selecciona del grupo que consiste en un TD de VP16, un TD de GAL4, un TD de NF- $\kappa$ B, un TD de BP64 y un TD ácido de B42.

20 En una realización, un dominio de unión a ADN, el dominio de unión a ligando que se une un Compuesto de la divulgación, un dominio de unión a ligando que se dimeriza con el dominio de unión a ligando que se une un Compuesto de la divulgación, y un dominio de transactivación son codificados por secuencias de polinucleótidos que están contenidas en el mismo polinucleótido.

25 En otra realización, un dominio de unión a ADN, un dominio de unión a ligando que se une un Compuesto de la divulgación, un dominio de unión a ligando que se dimeriza con el dominio de unión a ligando que se une un Compuesto de la divulgación, y un dominio de transactivación son codificados por secuencias de polinucleótidos que están contenidas en una o más secuencias de polinucleótidos separadas.

30 En otra realización, un dominio de unión a ADN, un dominio de unión a ligando que se une un Compuesto de la divulgación, un dominio de unión a ligando que se dimeriza con el dominio de unión a ligando que se une un Compuesto de la divulgación, y un dominio de transactivación son codificados por secuencias de polinucleótidos que están contenidas en dos secuencias de polinucleótidos separadas.

35 En otra realización, un dominio de unión a ADN y un dominio de unión a ligando que se une un Compuesto de la divulgación son codificados por secuencias de polinucleótidos que están contenidas en una primera secuencia de polinucleótidos, y un dominio de unión a ligando que se dimeriza con el dominio de unión a ligando que se une un Compuesto de la divulgación y un dominio de transactivación se codifican por secuencias de polinucleótidos que están contenidas en una segunda secuencia de polinucleótidos.

40 En otra realización, un dominio de unión a ADN y un dominio de unión a ligando que se dimeriza con el dominio de unión a ligando que se une un Compuesto de la divulgación se codifican por secuencias de polinucleótidos que están contenidas en una primera secuencia de polinucleótidos, y un dominio de unión a ligando que se une un Compuesto de la divulgación y un dominio de transactivación se codifican por secuencias de polinucleótidos que están contenidas en una segunda secuencia de polinucleótidos.

45 En realizaciones en las que uno o más de un dominio de unión a ADN, un dominio de unión a ligando que se une un Compuesto de la divulgación, un dominio de unión a ligando que se dimeriza con el dominio de unión a ligando que se une un Compuesto de la divulgación, y un dominio de transactivación son codificados por secuencias de polinucleótidos que están contenidas en una o más secuencias de polinucleótidos separadas, entonces una o más secuencias de polinucleótidos separadas está unida de manera operativa a uno o más promotores separados. En  
50 otra realización, la una o más secuencias de polinucleótidos separadas se unen operativamente a uno o más elementos potenciadores separados. En otra realización, el o los promotores o el o los potenciadores son constitutivamente activos. En otra realización, el o los promotores o el o los potenciadores son promotores y/o potenciadores específicos de tejido.

55 En una realización, el conmutador génico comprende un dominio de unión a ADN, un dominio de unión a ligando del receptor de ecdisona, un dominio de unión a ligando que se dimeriza con el dominio de unión a ligando del receptor de ecdisona y un dominio de transactivación.

60 En otra realización, el conmutador génico comprende un dominio de unión a ADN, un dominio de unión a ligando del receptor de ecdisona, un dominio de unión al ligando de receptor X retinoide y un dominio de transactivación.

65 En otra realización, el conmutador génico comprende un dominio de unión a ADN, un dominio de unión a ligando del receptor de ecdisona, un dominio de unión al ligando del receptor X retinoide de vertebrado/invertebrado, y un dominio de transactivación.

En otra realización, el conmutador génico comprende un primer polipéptido que comprende un dominio de unión a

ADN (DBD) y un primer dominio de unión a ligando (LBD) y comprende un segundo polipéptido que comprende un dominio de transactivación (TAD) y un segundo LBD. En una realización, el primer LBD es un dominio de unión de ligando de EcR. En una realización, el primer LBD es un RxR, una USP, un LBD quimérico, o un RxR/USP LBD quimérico. En una realización, el segundo LBD es un dominio de unión al ligando de EcR. En una realización, el segundo LBD es un RxR, una USP, un LBD quimérico, o un RxR/USP LBD quimérico. En una realización, el DBD es un dominio de unión a ADN de Gal4. En una realización, el TAD es un dominio de transactivación de VP16. En una realización, el conmutador génico comprende un primer polipéptido que comprende un dominio de unión a ADN de GAL4 y un dominio de unión a ligando de EcR (LBD); y comprende un segundo polipéptido que comprende un dominio de transactivación de VP16 y un dominio de unión al ligando RxR/USP quimérico. En una realización, el dominio de unión a ligando de EcR comprende una o más sustituciones de aminoácidos en comparación con la secuencia de polipéptido de EcR de tipo silvestre correspondiente.

En otra realización, el conmutador génico comprende un dominio de unión a ADN de GAL4, un dominio de unión al ligando de receptor de ecdisona de *Choristoneura fumiferana* que está diseñado para contener las mutaciones V107I e Y127E de la secuencia del receptor de ecdisona de *Choristoneura fumifrana* expuesta en la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 2006/0100416 A1, un dominio de unión al ligando del receptor X retinoide quimérico de *Homo sapiens/Locusta migratoria* y un dominio de transactivación VP16.

El término "V107I" significa que el residuo de aminoácido valina en la posición 107 en la secuencia del receptor de ecdisona de *Choristoneura fumifrana* expuesta en la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 2006/0100416 A1 se cambia a isoleucina. El término "Y127E" significa que el residuo de aminoácido tirosina en la posición 127 en la secuencia del receptor de ecdisona de *Choristoneura fumifrana* expuesta en la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 2006/0100416 A1 se cambia a glutamato.

En otra realización, la célula huésped también comprende un polinucleótido que codifica un péptido, proteína o polipéptido cuya expresión está regulada por el conmutador génico. Un promotor que se une el complejo conmutador génico está unido operativamente al polinucleótido que codifica un péptido, proteína o polipéptido cuya expresión está regulada por el conmutador génico.

En otra realización, el polinucleótido que codifica un péptido, proteína o polipéptido cuya expresión está regulada por el conmutador génico está contenido en el mismo polinucleótido como un polinucleótido que codifica uno o más de un dominio de unión a ADN, el dominio de unión a ligando que se une un Compuesto de la divulgación, un dominio de unión al ligando que se dimeriza con el dominio de unión a ligando que se une un Compuesto de la divulgación, y un dominio de transactivación. Tales construcciones se divulgan, por ejemplo, en la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 2009/0123441.

En otra realización, el polinucleótido que codifica un péptido, proteína o polipéptido cuya expresión está regulada por el conmutador génico está contenido en un polinucleótido diferente del un polinucleótido que codifica uno o más de un dominio de unión a ADN, el dominio de unión a ligando que se une un Compuesto de la divulgación, un dominio de unión al ligando que se dimeriza con el dominio de unión a ligando que se une un Compuesto de la divulgación, y un dominio de transactivación.

En una realización, el conmutador génico es más sensible a un Compuesto de la divulgación que a una hormona esteroidea. En otra realización, el conmutador génico es más sensible a un Compuesto de la divulgación 1 que a otro compuesto de diacilhidrazina.

La sensibilidad de un conmutador génico a un Compuesto de la divulgación, con respecto a otro ligando, se puede determinar fácilmente en un ensayo *in vitro*, por ejemplo, un ensayo *in vitro* que emplea un gen indicador, tal como luciferasa de luciérnaga. Los ejemplos de tales ensayos *in vitro* se conocen bien por los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, Karzenowski et al., BioTechniques 39: 191-200 (2005).

En una realización, el polinucleótido que codifica el conmutador génico está contenido en un vector. En una realización, el vector seleccionado del grupo que consiste en un plásmido, un vector de expresión, un replicón, un vector de fago, un cósmido, un vector viral, un liposoma, un lípido cargado eléctricamente (por ejemplo, una citofectina), un complejo de ADN-proteína y un biopolímero.

En otra realización, el vector es un vector retroviral. En otra realización, el vector se selecciona del grupo que consiste en un vector viral adeno-asociado, un vector viral de la viruela, un vector de baculovirus, un vector viral de vaccinia, un vector viral de herpes simple, un vector viral de Epstein-Barr, un vector adenoviral, un vector viral géminis, y un vector viral caulimo.

En una realización, la célula huésped es una célula huésped procariota. En otra realización, la célula huésped es una célula huésped eucariota. En otras realizaciones, la célula huésped es una célula inmune (por ejemplo, un linfocito T, un linfocito B, una célula asesina natural, y similares) o una célula madre (por ejemplo, una célula madre mesenquimal (MSC), una célula madre derivada de endometrio, una célula regenerativa endometrial y similares).



En otra realización, la célula huésped es una célula huésped de vertebrado. En otra realización, la célula huésped es una célula huésped de invertebrado.

5 En otra realización, la célula huésped se selecciona del grupo que consiste en una célula bacteriana, una célula fúngica, una célula de levadura, una célula de nematodo, una célula de insecto, una célula de pez, una célula vegetal, una célula de ave, una célula de alga, una célula animal, y una célula de mamífero.

10 En otra realización, la célula huésped se selecciona del grupo que consiste en una célula de pez cebra, una célula de pollo, una célula de hámster, una célula de ratón, una célula de rata, una célula de conejo, una célula de gato, una célula de perro, una célula bovina, una célula de cabra, una célula de vaca, una célula de cerdo, una célula de caballo, una célula de oveja, una célula de simio, una célula de mono, una célula de chimpancé, y una célula humana.

15 En otra realización, la célula huésped se selecciona del grupo que consiste en una célula de *Aspergillus*, una célula de *Trichoderma*, una célula de *Saccharomyces*, una célula de *Pichia*, una célula de *Candida*, una célula de *Hansenula*.

20 En otra realización, la célula huésped se selecciona del grupo que consiste en una célula de *Synechocystis*, una célula de *Synechococcus*, una célula de *Salmonella*, una célula de *Bacillus*, una célula de *Acinetobacter*, una célula de *Rhodococcus*, una célula de *Streptomyces*, una célula de *Escherichia*, una célula de *Pseudomonas*, una célula de *Methylobacter*, una célula de *Alcaligenes*, una célula de *Synechocystis*, una célula de *Anabaena*, una célula de *Thiobacillus*, una célula de *Methanobacterium* y una célula de *Klebsiella*.

25 En otra realización, la célula huésped se selecciona del grupo que consiste en una célula de manzana, una célula de *Arabidopsis*, una célula de Bajra, una célula de plátano, una célula de cebada, una célula de frijol, una célula de remolacha, una célula judía mungo, una célula de garbanzo, una célula de chile, una célula de pepino, una célula de berenjena, una célula haba, una célula de maíz, una célula de melón, una célula de mijo, una célula de frijol mungo, una célula de avena, una célula de quingombó, una célula de *panicum*, una célula de papaya, una célula de cacahuete, una célula de guisante, una célula de pimienta, una célula de chicaro, una célula de piña, una célula de *Phaseolus*, una célula de patata, una célula de calabaza, una célula de arroz, una célula de sorgo, una célula de soja, una célula de zapallo, una célula de la caña de azúcar, una célula de remolacha azucarera, una célula de girasol, una célula de batata, una célula de té, una célula de tomate, una célula de tabaco, una célula de la sandía, una célula de champiñón, y una célula de trigo.

35 En otra realización, la célula huésped se selecciona del grupo que consiste en una célula de hámster, una célula de ratón, una célula de rata, una célula de conejo, una célula de gato, una célula de perro, una célula bovina, una célula de cabra, una célula de vaca, una célula de cerdo, una célula de caballo, una célula de oveja, una célula de mono, una célula de chimpancé, y una célula humana.

40 La transformación de células huésped es bien conocida en la técnica y se puede lograr mediante diversos métodos, incluyendo, pero sin limitación, electroporación, infección viral, transfección de plásmido (o vector), transfección mediada por vector no viral, transformación mediada por *Agrobacterium*, bombardeo de partículas y similares. La expresión de productos génicos deseados implica cultivar las células huésped transformadas bajo condiciones adecuadas y la inducción de la expresión de genes transformados. Las condiciones de cultivo y los protocolos de expresión génica en células procariotas y eucariotas se conocen bien en la técnica. Las células pueden ser cosechadas y los productos de los genes aislados de acuerdo con protocolos específicos para el producto génico.

50 Además, se puede elegir una célula huésped que modula la expresión del polinucleótido insertado, o modifica y procesa el producto de polipéptido en la forma específica deseada. Las diferentes células huésped tienen mecanismos característicos y específicos para el procesamiento traduccional y postraduccional y la modificación (por ejemplo, glucosilación, escisión (por ejemplo, de la secuencia señal)) de las proteínas. Las líneas celulares o sistemas huésped apropiados se pueden elegir para asegurar la modificación y el procesamiento deseados de la proteína extraña expresada. Por ejemplo, la expresión en un sistema bacteriano se puede utilizar para producir un producto de proteína de núcleo no glucosilado. Sin embargo, un polipéptido expresado en bacterias no puede plegarse apropiadamente. La expresión en levaduras puede producir un producto glucosilado. La expresión en células eucariotas puede aumentar la probabilidad de glucosilación "nativa" y el plegamiento de una proteína heteróloga. Además, la expresión en células de mamífero puede proporcionar una herramienta para reconstituir o constituir la actividad de polipéptido. Además, los diferentes sistemas de expresión de vector/huésped pueden afectar las reacciones de procesamiento, tales como escisiones proteolíticas, en un grado diferente.

60 En una realización, la célula huésped comprende dos o más conmutadores génicos ortogonales. Se dice que dos o más sistemas de regulación génica individualmente operables son "ortogonales" cuando (a) la modulación de cada uno de los conmutadores génicos dados por su respectivo ligando da como resultado un cambio medible en la magnitud de la expresión génica que está regulada por ese conmutador génico; y (b) el cambio es estadística y significativamente diferente del cambio en la expresión de todos los otros conmutadores génicos que se encuentran en la célula huésped. En una realización, la regulación de cada sistema de conmutador génico operable

individualmente efectúa un cambio en la expresión génica al menos 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 10 veces, 20 veces, 50 veces, 70 veces, 100 veces, 200 veces, 300 veces, 400 veces o 500 veces mayor que todos los otros conmutadores génicos operables en la célula huésped. Los ejemplos no limitantes de sistemas de conmutadores génicos ortogonales se exponen en la publicación de patente de Estados Unidos N.º US 2002/0110861 A1.

5 En otra realización, un Compuesto de la divulgación, o una composición del mismo, se administra a un sujeto para tratar el cáncer en el sujeto, por ejemplo, un cáncer seleccionado del grupo que consiste en mielodisplasia, cáncer de mama, cáncer de próstata, linfoma, cáncer de piel, cáncer pancreático, cáncer de colon, melanoma, melanoma maligno, cáncer de ovario, cáncer de cerebro, carcinoma de cerebro primario, cáncer de cabeza y cuello, glioma, glioblastoma, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma de cabeza o cuello, carcinoma de mama, carcinoma de ovario, carcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón microcítico, tumor de Wilms, carcinoma de cuello de útero, carcinoma testicular, carcinoma de vejiga, carcinoma pancreático, carcinoma de estómago, carcinoma de colon, carcinoma de próstata, carcinoma genitourinario, carcinoma de tiroides, carcinoma esofágico, mieloma, mieloma múltiple, carcinoma suprarrenal, carcinoma de células renales, carcinoma de endometrio, carcinoma de la corteza suprarrenal, insulinoma pancreático maligno, carcinoma carcinoide maligno, coriocarcinoma, micosis fungoide, hipercalcemia maligna, hiperplasia cervical, leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia granulocítica crónica, leucemia granulocítica aguda, leucemia de células pilosas, neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma de Kaposi, policitemia vera, trombocitosis esencial, enfermedad de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, sarcoma de partes blandas, mesotelioma, sarcoma osteogénico, macroglobulinemia primaria, y retinoblastoma y similares.

25 En otra realización, un Compuesto de la divulgación, o una composición del mismo, se administra a un sujeto para tratar un trastorno relacionado con el metabolismo en el sujeto, por ejemplo, un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en dislipidemia, aterosclerosis, resistencia a la insulina, diabetes (por ejemplo, diabetes tipo I, diabetes tipo II, MODY y diabetes gestacional), obesidad, tolerancia alterada a la glucosa, enfermedad ateromatosa, hipertensión, enfermedad cardíaca (que incluye, pero sin limitación, cardiopatía coronaria, ictus, insuficiencia cardíaca, insuficiencia coronaria y presión arterial alta), hiperlipidemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, síndrome metabólico X (o síndrome X, o síndrome de resistencia a la insulina, o síndrome de Reaven, o el síndrome de riesgo cardiovascular metabólico), hipertensión, 30 fatiga crónica, envejecimiento acelerado, enfermedad degenerativa, deficiencias endocrinas del envejecimiento, gangliosidosis G<sub>m</sub>1, enfermedad de Morquio-B, enfermedad de Krabbe, enfermedad de Fabry, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Tay-Sachs, enfermedad de Sandhoff, fucosidosis, trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono (por ejemplo, enfermedad de almacenamiento de glucógeno), trastornos del metabolismo de los amino ácidos (por ejemplo, fenilcetonuria, enfermedad urinaria del sirope de arce, acidemia glutárica tipo 1), trastornos del metabolismo del ácido orgánico (por ejemplo, alcaptonuria), trastornos de la oxidación de ácidos grasos y el metabolismo mitocondrial (por ejemplo, deficiencia de acil deshidrogenasa de cadena media), trastornos de metabolismo de la porfirina (por ejemplo, porfiria aguda intermitente), trastornos del metabolismo de purina o pirimidina (por ejemplo, síndrome de Lesch-Nyhan), trastornos del metabolismo de los esteroides (por ejemplo, hiperplasia adrenal congénita), trastornos de la función mitocondrial (por ejemplo, síndrome de Kearns-Sayre), y 40 trastornos de la función de peroxisomas (por ejemplo, síndrome de Zellweger).

45 En otra realización, un Compuesto de la divulgación, o una composición del mismo, se administra a un sujeto para tratar la enfermedad renal en el sujeto. En una realización, la enfermedad renal es insuficiencia renal. En otra realización, la enfermedad renal es insuficiencia renal crónica.

50 En otra realización, un Compuesto de la divulgación, o una composición del mismo, se administra a un sujeto para tratar la anemia en el sujeto. En una realización, la anemia es la anemia asociada con enfermedad renal, por ejemplo, insuficiencia renal o insuficiencia renal crónica. En otra realización, la anemia se asocia con el tratamiento contra el cáncer con, por ejemplo, uno o más agentes quimioterapéuticos. En otra realización, la anemia se asocia con la edad avanzada. En otra realización, la anemia está asociada con deterioro de la función pulmonar. En otra realización, la anemia está asociada con mielodisplasia. En otra realización, la anemia está asociada con la terapia de radiación. En otra realización, la anemia está asociada con una enfermedad crítica. En otra realización, la anemia está asociada con la enfermedad cardíaca. En otra realización, la anemia no es una enfermedad cardíaca. Los tipos no limitativos de "enfermedad cardíaca" son insuficiencia cardíaca congestiva, hipoxia, insuficiencia cardíaca isquémica, patología cardíaca hipertensiva, enfermedad de la arteria coronaria, enfermedad vascular periférica y eventos cardíacos isquémicos, *por ejemplo*, infarto de miocardio, ataque cardíaco, insuficiencia cardíaca, arritmias, ruptura miocárdica, pericarditis, shock cardiogénico, trombosis, embolia, aterosclerosis y estenosis arterial.

60 En otra realización, un Compuesto de la divulgación, o una composición del mismo, se administran a un sujeto para tratar un trastorno autoinmune en el sujeto, por ejemplo, un trastorno autoinmune seleccionado del grupo que consiste en hepatitis autoinmune crónica activa asociada a Achlorhydra, encefalomiелitis diseminada aguda, leucoencefalitis hemorrágica aguda, enfermedad de Addison, gammaglobulinemia, Agammaglobulinemia, Alopecia areata, esclerosis lateral amiotrófica, espondilitis anquilosante, nefritis anti-GBM/TBM, síndrome antifosfolípido, síndrome antisintetasa, artritis, alergia atópica, dermatitis atópica, anemia aplásica, cardiomiopatía autoinmune, 65 anemia hemolítica autoinmune, hepatitis autoinmune, enfermedad autoinmune del oído interno, síndrome linfoproliferativo autoinmune, neuropatía periférica autoinmune, pancreatitis autoinmune, síndrome autoinmune

poliendocrino tipos I, II, y III, dermatitis autoinmune por progesterona, púrpura trombocitopénica autoinmune, uveítis autoinmune, enfermedad de Balo/esclerosis concéntrica de Balo, síndrome de Bechet, enfermedad de Berger, encefalitis de Bickerstaff, síndrome de Blau, pénfigo ampolloso, enfermedad de Castleman, síndrome de disfunción inmune de fatiga crónica, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, ostiomielitis multifocal recurrente  
 5 crónica, síndrome de Churg-Strauss, penfigoide cicatricial, enfermedad celíaca, síndrome de Cogan, enfermedad de las aglutininas frías, deficiencia del componente 2 del complemento, arteritis craneal, síndrome de CREST, enfermedad de Crohn, síndrome de Cushing, vasculitis cutánea leucocitoclástica, enfermedad de Dego, dermatitis herpetiforme, dermatomiositis, diabetes mellitus tipo 1, esclerosis sistémica cutánea difusa, síndrome de Dressler, lupus eritematoso discoide, eccema, artritis relacionada con entesitis, fascitis eosinófila, epidermólisis ampollosa  
 10 adquirida, eritema nudoso, crioglobulinemia mixta esencial, síndrome de Evan, fibrodisplasia osificante progresiva, fibromiositis, aveolitis fibrosante, gastritis, penfigoide gastrointestinal, arteritis de células gigantes, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré (GBS), encefalitis de Hashimoto, tiroiditis de Hashimoto, anemia hemolítica, púrpura de Henoch-Schonlein, herpes gestacional, síndrome de Hughes (o síndrome antifosfolípido), hipogammaglobulinemia, enfermedades desmielinizantes inflamatorias idiopáticas, fibrosis pulmonar idiopática, púrpura trombocitopénica idiopática, nefropatía por IgA (o enfermedad de Berger), miositis por cuerpos de inclusión, polineuropatía desmielinizante, artritis idiopática juvenil, artritis reumatoide juvenil, síndrome miasténico de Lambert-Eaton, vasculitis leucocitoclástica, liquen plano, liquen escleroso, enfermedad IgA lineal (LAD), enfermedad de Lou Gehrig, hepatitis lupoides, lupus eritematoso, síndrome de Majeed, enfermedad de Ménière, poliangeítis microscópica, síndrome de Miller-Fisher, enfermedad del tejido conectivo mixto, enfermedad de Mucha-Habermann,  
 20 síndrome de Muckle- Wells, mieloma múltiple, miastenia grave, miositis, narcolepsia, neuromielitis óptica (también enfermedad de Devic), penfigoide cicatricial ocular, tiroiditis de Ord, reumatismo palindrómico, PANDAS (trastornos neuropsiquiátricos pediátricos autoinmunes asociados con Streptococcus), degeneración cerebelosa paraneoplásica, degeneración cerebelosa paraneoplásica, síndrome de Parry Romberg, síndrome de Parsonnage-Turner, pars planitis, pénfigo, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, encefalomiелitis perivenosa, síndrome de POEMS, poliarteritis nodosa, polimialgia reumática, polimiositis, cirrosis biliar primaria, psoriasis, artritis psoriásica, pioderma gangrenoso, aplasia pura de células rojas, encefalitis de Rasmussen, fenómeno de Raynaud, policondritis recurrente, síndrome de Reiter, fibrosis retroperitoneal, artritis reumatoide, fiebre reumatoide, síndrome de Schmidt, síndrome de Schnitzler, escleritis, síndrome de Sjögren, espondiloartropatía, síndrome de la sangre pegajosa, enfermedad de Still, endocarditis bacteriana subaguda (SBE), síndrome de Susac, síndrome de Sweet, corea de Sydenham,  
 30 oftalmía simpática, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, síndrome de Tolosa-Hunt, mielitis transversal, colitis ulcerosa, enfermedad indiferenciada del tejido conjuntivo, espondiloartropatía indiferenciada, vasculitis, granulomatosis de Wegener, síndrome de Wilson y síndrome de Wiskott-Aldrich.

En otra realización, un Compuesto de la divulgación, o una composición del mismo, se administra a un sujeto para  
 35 tratar un trastorno ocular en el sujeto, por ejemplo, un trastorno ocular seleccionado del grupo que consiste en glaucoma incluyendo glaucoma de ángulo abierto (por ejemplo, glaucoma de ángulo abierto primario, glaucoma pigmentario y glaucoma exfoliativo, glaucoma de baja tensión), glaucoma de cierre angular (también conocido clínicamente como glaucoma de ángulo cerrado, glaucoma de ángulo estrecho, glaucoma de bloqueo pupilar y glaucoma de bloqueo ciliar) (por ejemplo, glaucoma de cierre de ángulo agudo, glaucoma crónico de ángulo  
 40 cerrado), glaucoma anirídico, glaucoma congénito, glaucoma juvenil, glaucoma inducido por cristalino, glaucoma neovascular (por ejemplo, usando vectores compuestos por señuelo del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), factor de crecimiento derivado de pigmento (PDGF), endostatina, angiostatina o angiopoyetina-1), glaucoma postraumático, glaucoma inducido por esteroides, glaucoma por síndrome de Sturge-Weber y glaucoma inducido por uveítis, retinopatía diabética (por ejemplo, usando vectores compuestos de señuelo de VEGF, PDGF, endostatina,  
 45 angiostatina o angiopoyetina-1), degeneración macular (por ejemplo, vectores de compuestos por señuelo de VEGF, PDGF, endostatina, angiostatina, angiopoyetina-1, miembro 4 de la subfamilia A del casete de unión a ATP), degeneración macular (por ejemplo, usando vectores compuestos por señuelo de VEGF, PDGF, endostatina, angiostatina, angiopoyetina-1, miembro 4 de la subfamilia A del casete de unión a ATP), neovascularización coroidea, (por ejemplo, usando vectores compuestos por señuelo de VEGF, PDGF, endostatina, angiostatina, o  
 50 angiopoyetina-1), fuga vascular y/o edema de la retina, conjuntivitis bacteriana, conjuntivitis fúngica, conjuntivitis viral, uveítis, precipitados corneales, edema macular (*por ejemplo*, usando vectores de compuestos de señuelo de VEGF, PDGF, endostatina, angiostatina, o angiopoyetina-1), respuesta a la inflamación después de la implantación de la lente intraocular, síndromes de uveítis (por ejemplo, iridociclitis crónica o endoftalmitis crónica), vasculitis retiniana (por ejemplo, como se ve en la artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, lupus eritematoso sistémico,  
 55 esclerosis sistémica progresiva, poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener, arteritis temporal, enfermedad de Adamantiades-Bechet, policondritis recidivante de Sjörgen y espondilitis asociada a HLA-B27), sarcoidosis, enfermedad de Eales, necrosis retiniana aguda, síndrome de Vogt Koyanaki Harada, toxoplasmosis ocular, retinopatía de radiación, vitreoretinopatía proliferativa, endoftalmitis, glaucomas oculares (por ejemplo, glaucomas inflamatorios), neuritis óptica, neuropatía óptica isquémica (por ejemplo, vectores compuestos de la unidad 4 de NADH deshidrogenasa alotópica), orbitopatía asociada a tiroides, pseudotumor orbitario, síndrome de dispersión pigmentaria (glaucoma pigmentario), escleritis, epiescleritis coroidopatías (por ejemplo, síndromes de "punto blanco", incluyendo, pero sin limitación, placoide posterior multifocal agudo), retinopatías (por ejemplo, edema macular cistoide, coroidopatía serosa central y síndrome de presunta histoplasmosis ocular (por ejemplo, vectores compuestos por factor neurotrópico derivado de la glía, periferina-2)), enfermedad vascular de la retina (por ejemplo,  
 65 retinopatía diabética, enfermedad de Coat y macroaneurisma arterial de la retina), oclusiones arteriales retinianas, oclusiones de las venas retinales, retinopatía del prematuro, retinitis pigmentosa (por ejemplo, los vectores formados

por la proteína 65 kDa específica del pigmento de la retina), vitreorretinopatía exudativa familiar (FEVR), vasculopatía coroidea idiopática polipoidea, membranas maculares epirretinianas y cataratas.

5 En otra realización, un Compuesto de la divulgación, o una composición del mismo, se administra a un sujeto para tratar un trastorno ocular en el sujeto, en donde el trastorno ocular se selecciona del grupo que consiste en glaucoma, degeneración macular húmeda y seca relacionada con la edad, retinopatía diabética y edema macular.

10 En otra realización, un Compuesto de la divulgación, o una composición del mismo, se administra a un sujeto para tratar un trastorno de la sangre en el sujeto, por ejemplo, un trastorno de la sangre seleccionado del grupo que consiste en un trastorno de la sangre seleccionado del grupo que consiste en anemia, sangrado y trastornos relacionados con la coagulación (por ejemplo, coagulación intravascular diseminada (DIC), hemofilia, púrpura de Hensch-Schonlien, telangiectasia hemorrágica hereditaria, trombocitopenia (ITP, TTP), trombofilia, enfermedad de Von Willebrand), leucemias (por ejemplo, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica), linfomas (por ejemplo, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin), trastornos mieloproliferativos (por ejemplo, mielofibrosis, policitemia vera, trombocitemia), trastornos de células plasmáticas (por ejemplo, macroglobulinemia, gammapatías monoclonales de significado indeterminado, mieloma múltiple), trastornos del bazo, trastornos de los glóbulos blancos (por ejemplo, trastorno de basófilos, trastorno de eosinófilos, linfocitopenia, trastornos de los monocitos, neutropenia, leucocitosis neutrófila), trombosis, trombosis venosa profunda (DVT), hemocromatosis, menorragia, anemia de células falciformes, y talasemia.

20 En otra realización, un Compuesto de la divulgación, o una composición del mismo, se administra a un sujeto para tratar un trastorno neurológico en el sujeto, por ejemplo, un trastorno neurológico seleccionado del grupo que consiste en enfermedad de Gaucher, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis múltiple (EM), enfermedad de Huntington, ataxia de Fredrich, deterioro cognitivo leve, angiopatía amiloide cerebral, enfermedad de Parkinson, enfermedad por Cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal (FTD), atrofia multisistémica (MSA), parálisis supranuclear progresiva, y trastornos del movimiento (incluyendo ataxia, parálisis cerebral, coreoatetosis, distonía, síndrome de Tourette, ictericia nuclear) y trastornos del temblor y leucodistrofias (incluyendo adrenoleucodistrofia, leucodistrofia metacromática, enfermedad de Canavan, enfermedad de Alexander, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher), lipofucosinas ceroides neuronales, telangiectasia ataxia, síndrome de Rett, alfa-sinucleinopatía (por ejemplo, enfermedad por Cuerpos de Lewy, atrofia multisistémica, enfermedad de Hallervorden-Spatz, o demencia frontotemporal), enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NPCD), ataxia espinocerebelosa tipo 1, tipo 2 y tipo 3, y atrofia dentatorubral palidoluisiana (DRLPA).

35 En otra realización, un Compuesto de la divulgación, o una composición del mismo, se administra a un sujeto para tratar un trastorno pulmonar en el sujeto, por ejemplo, un trastorno pulmonar seleccionado del grupo que consiste en asma, atelectasia, bronquitis, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), enfisema, cáncer de pulmón, mesotelioma, neumonía, asbestosis, aspergiloma, aspergilosis, aspergilosis invasiva aguda, bronquiectasia, bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BOOP), neumonía eosinófila, neumonía necrotizante, efusión pleural, neumoconiosis, neumotorax, actinomicosis pulmonar, proteinosis alveolar pulmonar, ántrax pulmonar, malformación arteriovenosa pulmonar, fibrosis pulmonar, embolia pulmonar, histiocitosis pulmonar X (granuloma eosinófilo), hipertensión pulmonar, edema pulmonar, hemorragia pulmonar, nocardiosis pulmonar, tuberculosis pulmonar, enfermedad veno-oclusiva pulmonar, enfermedad pulmonar reumatoidea, sarcoidosis, fibrosis por radiación, neumonitis por hipersensibilidad, síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS), síndrome de dificultad respiratoria infantil, fibrosis pulmonar idiopática, neumonía intersticial idiopática, linfangioleiomiomatosis, histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, proteinosis pulmonar alveolar, sinusitis, amigdalitis, otitis media, faringitis, laringitis, hamartoma pulmonar, secuestro pulmonar, malformación adenomatoide quística congénita (CCAM) y fibrosis quística.

50 En otra realización, un Compuesto de la divulgación, o una composición del mismo, se administra a un sujeto para tratar un trastorno reumatológico en el sujeto, por ejemplo, un trastorno reumatológico seleccionado del grupo que consiste en lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, esclerodermia, arteritis necrotizante sistémica, venulitis cutánea necrotizante, artritis reumatoide, síndrome de Sjörgren, fenómeno de Raynaud, síndrome de Reiter, artritis, artritis psoriásica, espondiloartropatías seronegativas, síndrome de Sjörgren, esclerosis sistémica, dermatomiositis/polimiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo, y espondilitis anquilosante.

55 En otra realización, un Compuesto de la divulgación, o una composición del mismo, se administra un sujeto para tratar una enfermedad infecciosa en el sujeto, por ejemplo, una enfermedad infecciosa seleccionada del grupo que consiste en enfermedades fúngicas tales como dermatofitosis (por ejemplo, tricofitosis, tina o infecciones por tina), pie de atleta, paroniquia, pitiriasis versicolor, eritrasma, intertrigo, dermatitis del pañal por hongos, vulvitis por candida, balanitis por candida, otitis externa, candidiasis (cutánea y mucocutánea), mucocandidiasis crónica (por ejemplo, aftas y candidiasis vaginal), criptococosis, geotricosis, tricosporosis, aspergilosis, peniciliosis, fusariosis, zigomicosis, esporotricosis, cromomicosis, coccidioidomicosis, histoplasmosis, blastomicosis, paracoccidioidomicosis, pseudallesqueriosis, micetoma, queratitis micótica, otomicosis, neumocistosis y fungemia, infecciones por *Acinetobacter*, actinomicosis, enfermedad del sueño africana, sida (síndrome de inmunodeficiencia adquirida), amibiasis, anaplasmosis, ántrax, infección por *Arcanobacterium haemolyticum*, fiebre hemorrágica argentina, ascariasis, aspergilosis, infección por atrovirus, babesiosis, infección por *Bacillus cereus*, neumonía

bacteriana, vaginosis bacteriana (BV), infección por *Bacteroides*, balantidiasis, infección por *Baylisascaris*, infección por el virus BK, piedra negra, infección por *Blastocystis hominis*, infección por *Borrelia*, botulismo (y botulismo infantil), fiebre hemorrágica brasileña, brucelosis, infección por *Burkholderia*, úlcera de Buruli, infección por Calicivirus (norovirus y Sapovirus), candidiasis, enfermedad por arañazo de gato, celulitis, enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana), chancroide, varicela, clamidia, cólera, cromoblastomycosis, clonorquiasis, *Clostridium difficile*, coccidioidomycosis, fiebre por garrapatas de Colorado (CTF), resfriado común (rinofaringitis viral aguda; coriza aguda), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD), criptococosis, criptosporidiosis, larva migrans ous (CLM), fiebre del dengue, dientamoebiasis, difteria, difilobotriasis, difilobotriasis, dracunculiasis, fiebre hemorrágica del Ébola, equinococosis, Erliquiosis, enterobiasis (infección por oxiuros), infección por *Enterococcus*, infección por enterovirus, tífus epidémico, eritema infeccioso, Exantem subitum, fasciolopsiasis, fasciolosis, insomnio familiar fatal (FFI), filariasis, infección por *Fusobacterium*, gangrena gaseosa (mionecrosis clostridial), geotricosis, síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS), giardiasis ocasionada por *Giardia*, gnatostomiasis, gonorrea, granuloma inguinal (Donovanosis), infección por estreptococos del Grupo A, infección por estreptococos del Grupo B, *Haemophilus influenzae*, enfermedad de las manos, los pies y la boca (HFMD), síndrome de hantavirus pulmonar (HPS), infección por *Helicobacter pylori*, síndrome ic-urémico (HUS), fiebre hemorrágica con síndrome renal (HFRS), Hepatitis A, B, C, D, E, herpes simplex, histoplasmosis, infección por anquilostoma, infección por n bocavirus, arliquiosis *Ehrlichia ewingii*, anaplasmosis granulocítica humana (HGA), anaplasmosis granulocítica humana (HGA), erliquiosis monocítica humana, virus del papiloma humano (HPV), infección por virus parainfluenza humano, himenolepiasis, mononucleosis infecciosa de Epstein-Barr (mono), influenza (gripe), isosporiasis, enfermedad de Kawasaki, queratitis, infección por *Kingella kingae*, Kuru, fiebre de Lassa, legionelosis (enfermedad del legionario), legionelosis (fiebre de Pontiac), leishmaniasis, lepra, leptospirosis, listeriosis, enfermedad de Lyme (borreliosis de Lyme), filariasis linfática (elefantiasis), coriomeningitis linfocítica, Malaria, fiebre hemorrágica de Marburgo (MHF), sarampión, melioidosis (enfermedad de Whitmore), Meningitis, enfermedad meningocócica, metagonimiasis, microsporidiosis, molusco contagioso (MC), paperas, tífus murino (tífus endémico), neumonía por micoplasma, micetoma, miasis, conjuntivitis neonatal (oftalmía neonatal), nueva enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vCJD, nvCJD), nocardiosis, oncocercosis (ceguera de los ríos), paracoccidioidomycosis (blastomycosis sudamericana), paragonimiasis, pasteurellosis, capitis Pediculosis (piojos de la cabeza), pediculosis corporis (piojos del cuerpo), pediculosis pubis (piojos del pubis, ladillas), enfermedad inflamatoria pélvica (PID), tos ferina (pertusis), peste, infección neumocócica, neumonía por *Pneumocystis* (PCP), neumonía, poliomielitis, poliomielitis, infección por *Prevotella*, meningoencefalitis amebiana primaria (PAM), leucoencefalopatía multifocal progresiva, psitacosis, fiebre Q, rabia, fiebre por mordedura de rata, infección por el virus sincitial respiratorio, rinosporidiosis, infección por inovirus, infección por rickettsia, rickettsiosis pustulosa, fiebre del Valle del Rift (RVF), fiebre de las Montañas Rocosas (RMSF), infección por rotavirus, rubéola, salmonelosis, SARS (síndrome respiratorio agudo severo), sarna, esquistosomiasis, sepsis, shigelosis (disentería bacilar), culebrilla (herpes zóster), viruela (Varióla), esporotricosis, envenenamiento alimenticio por estafilococo, infecciones por estafilococos, estrongiloidiasis, sífilis, teniasis, tanus (trismo), tina de la barba (foliculitis), tinea capitis (tina del cuero cabelludo), tinea corporis (tina del cuerpo), tina cruris (tina inguinal), tina manuum (tina de la mano), tina negra, tina ungueal (onicomicosis), tina versicolor (pitiriasis versicolor), toxocariasis (larva migrans visceral (VLM)), toxoplasmosis, triquinosis, tricomoniasis, tricuriasis (infección por triquinosis), tuberculosis, tularemia, infección por *Ureaplasma urealyticum*, encefalitis equina venezolana, fiebre hemorrágica venezolana, neumonía viral, fiebre del Nilo Occidental, piedra blanca (Tinea blanca), infección por *Yersinia pseudotuberculosis*, yersiniosis, fiebre amarilla y cigomicosis.

En otra realización, un Compuesto de la divulgación, o una composición del mismo, se administra a un sujeto para tratar el angioedema en el sujeto. En otra realización, el angioedema es angioedema hereditario.

En otra realización, un Compuesto de la divulgación, o una composición del mismo, se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, afección o trastorno seleccionado del grupo que consiste en sepsis, hipercoagulabilidad, disfunción pulmonar, hipoxemia, pancreatitis hemorrágica, infarto de miocardio, trasplante de pulmón, traumatismo, lesiones térmicas y fuga vascular en el sujeto.

En otra realización, un Compuesto de la divulgación, o una composición del mismo, se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, afección o trastorno en el que la inhibición de la calicreína proporciona un efecto terapéuticamente beneficioso. Los ejemplos de tales enfermedades, afecciones o trastornos incluyen, pero sin limitación, enfermedad, afecciones o trastornos del sistema de contacto. Véase, por ejemplo, Shariat-Madar et al., *Innate Immunity*, vol. 10, n.º 1,3-13 (2004) y Frick, et al., *EMBO J.*, (2006) 25, 5569 - 5578 (2006). En otra realización, un Compuesto de la divulgación, o una composición del mismo, se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, afección o trastorno seleccionado del grupo que consiste en aterotrombosis, enfermedad de la arteria coronaria, enfermedad de Alzheimer, enfermedad inflamatoria del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn), fuga vascular, síndrome de dificultad respiratoria aguda e inflamación mediada por la bradicinina en el sujeto.

En otra realización, un Compuesto de la divulgación, o una composición del mismo, se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, afección o trastorno en el que la inhibición del receptor B2 de la bradicinina proporciona un efecto terapéuticamente beneficioso. En otra realización, un Compuesto de la divulgación, o una composición del mismo, se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, afección o trastorno seleccionado del grupo que consiste en glomeruloesclerosis, enfermedad de Alzheimer, edema cerebral, fuga vascular, síndrome de la dificultad respiratoria agua, dolor, inflamación, traumatismo, quemaduras, choque, alergia y enfermedades cardiovasculares en el sujeto.

- En otra realización, un Compuesto de la divulgación, o una composición del mismo, se administra a un sujeto para tratar una enfermedad infecciosa en el sujeto, por ejemplo, una enfermedad infecciosa seleccionada del grupo que consiste en enfermedad respiratoria bovina, enfermedad respiratoria porcina, gripe aviar, bronquitis infecciosa aviar, encefalopatía espongiiforme bovina, leishmaniasis canina, enfermedad de desgaste crónica, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, fiebre porcina clásica, Echinococcus, neumonía enzoótica, FIP, enfermedad de pies y boca, Jaagsiekte, Maedi-Visna, Mastitis en animales, Microsporium canis, Orf (enfermedad animal), peste de los pequeños rumiantes, enfermedades Pox, enfermedad de pico y plumas en psitácidas, rabia, fiebre mediterránea (brucelosis) o enfermedad de Bang o fiebre ondulante, fiebre de Malta, aborto contagioso, aborto epizootico, intoxicación alimentaria por Salmonella, paratífosis entérica, disentería bacilar, pseudotuberculosis, peste, fiebre pestilente, tuberculosis, vibriosis, enfermedad de los círculos, enfermedad de Weil (leptospirosis) o fiebre canicola, ictericia hemorrágica (icterohemorragia por Leptospira), fiebre del trabajador lácteo (L. hardjo), fiebre recurrente, fiebre recurrente transmitida por garrapatas, fiebre espiroquetas, fiebre del vagabundo, fiebre del hambre, artritis de Lyme, síndrome de Bannworth (enfermedad de la cal), meningopolineuritis transmitida por garrapatas, eritema crónico migratorio, Vibriosis, Colibacteriosis, colitoxemia, diarreas blancas, edema intestinal de los cerdos, paratífosis entérica, toxicosis estafilocócica alimentaria, gastroenteritis estafilocócica, coronavirus canino (CCV) o enteritis por parvovirus canino, virus de la peritonitis infecciosa felina, virus de la gastroenteritis transmisible (TGE), enfermedad de Hagerman Redmouth (ERMD), necrosis hematopoyética infecciosa (IHN), perineumonía por Actinobacillus porcino (Haemophilus), enfermedad de Hansen, estreptococosis, dermatitis micótica ovina, Pseudoglanders, enfermedad de Whitmore, enfermedad de Francis, fiebre de la mosca del venado, fiebre de los conejos, enfermedad de O'Hará, fiebre estreptobacilar, fiebre de Haverhill, eritema artrítico epidémico, sodoku, fiebre del despacho o el transporte, septicemia hemorrágica, ornitosis, fiebre del loro, clamidiosis, blastomicosis norteamericana, enfermedad de Chicago, enfermedad de Gilchrist, fiebre por rasguño de gato, linforeticulosis benignas, linfadenitis no bacteriana benigna, angiomas bacilar, peliosis hepática bacilar, fiebre Query, gripe de los Balcanes, gripe de los Balcanes, fiebre del matadero, fiebre por garrapatas, pneumorickettsiosis, tífus americano transmitido por piojos, fiebre tifoidea transmitida por garrapatas, rickettsiosis vesicular, fiebre de los jardines de Kew, tífus transmitido por pulgas, fiebre tifoidea endémica, tífus urbano, tina, dermatofitosis, tina, tricofitosis, microsporosis, urticaria de Jock, pie de atleta, Sporothrix schenckii, hongo dimórfico, criptococosis e histoplasmosis, viruela del simio benigna epidérmica, BEMP, Herpesvirus simiae, enfermedad B de los simios, encefalitis equina venezolana, encefalitis letárgica Tipo C, fiebre amarilla, vómito negro, síndrome pulmonar por hantavirus, fiebre hemorrágica coreana, nefropatía epidémica, fiebre hemorrágica epidémica, nefrosonefritis hemorrágica, coriomeningitis linfocítica, encefalitis de California/encefalitis de La crosse, fiebre hemorrágica africana, enfermedad verde o del mono Vervet, hidrofobia, Lyssa, hepatitis infecciosa, hepatitis epidémica, ictericia epidémica, rubéola, morbillio, gripe porcina y equina, plaga aviar, enfermedad de Newcastle, piroplasmosis, toxoplasmosis, enfermedad del sueño africana, tripanosomiasis de Gambia, tripanosomiasis de Rodesia, enfermedad de Chagas, enfermedad de Chagas-Mazza, tripanosomiasis sudamericana, Entamoeba histolytica, disentería balantidiana, criptosporidiosis, giardiasis, leishmaniasis cutánea: úlcera del chiclero, espundia, pianbols, uta, y buba (del Continente Americano); dolor oriental, furúnculo de Aleppo (en el Viejo Mundo); furúnculo de Bagdad, furúnculo de Delhi, úlcera de Bauru, leishmaniasis visceral: kala-azar, microsporidiosis, anisakirosis, triquinosis, angiostrongilosis, meningitis o meningoencefalitis eosinófila (A. cantonensis), angiostrongilosis abdominal (A. costaricensis), uncinariasis, necatoriasis, anquilostomiasis, capilariasis, Brugiación, toxocaríasis, esofagostomiasis, estrongiloidiasis, tricostrongilosis, Ascariasis, difilobotriasis, esparganosis, hidatidosis, hidatidosis, granulosis por Echinococcus, hidatidosis quística, infección por tenia y esquistosoma.
- En otra realización, un Compuesto de la divulgación, o una composición del mismo, se administra a un sujeto para tratar enfermedad renal crónica, osteoartritis, oncología, infección respiratoria superior vírica, estomatitis de células plasmáticas de felino, granulomas eosinófilos felinos, infección por el virus de la leucemia felina, infección del moquillo canino, infecciones sistémicas por hongos, cardiomiopatía y mucopolisacaridosis VII en el sujeto.
- En los métodos de la presente divulgación, el conmutador génico regula la expresión de un polinucleótido que codifica un péptido, proteína o polipéptido. En una realización, el conmutador génico regula la expresión de un polinucleótido que codifica un péptido, proteína, o polipéptido de interés terapéutico para el tratamiento de una enfermedad, afección o trastorno en un sujeto, *por ejemplo*, un ser humano. En otra realización, el péptido, proteína o polipéptido de interés se selecciona del grupo que consiste en Her-2/neu (ERBB2/c-erbB-2), osteocalcina, estromelina-1, antígeno específico de la próstata, cotransportador de yoduro de sodio humano, H19, IF-1, IGF-2, timosina  $\beta$ 15, factor de linfocitos T, proteína sensible al ácido retinoico derivada del cartílago, prostasina, subunidad catalítica de la telomerasa, ciclina A, midquine; c-erbB-2, antígeno de membrana específico de próstata, p51, ARN de la telomerasa, fosfatasa ácida prostática, PCA3dd3, DF3/MUC1, hex II, ciclooxigenasa-2, súper PSA, skp2, PRL-3, CA125/M17S2, IAI,3B, CRG-L2, TRPM4, RTVP, TARP, telómeros de la transcriptasa inversa, proteína amiloide A4, precursor de la proteína  $\beta$  amiloide, precursor de la proteína amiloide A4 de la enfermedad de Alzheimer, neuropéptido FF, elementos de estrés del retículo endoplásmico, urocortina II, tirosina hidroxilasa, factor del complemento 3; amiloide sérico A3, inhibidor tisular de la metaloproteínasa-3 (TIMP-3), receptor del factor de necrosis tumoral p75, factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , TRPM4, RTVP, TARP, telómeros de la transcriptasa inversa, proteína amiloide A4, precursor de la proteína  $\beta$  amiloide, precursor de la proteína amiloide A4 de la enfermedad de Alzheimer, neuropéptido FF, elementos de estrés del retículo endoplásmico, urocortina II, tirosina hidroxilasa, factor del complemento 3; amiloide sérico A3, inhibidor tisular de la metaloproteínasa-3 (TIMP-3), receptor del factor de

necrosis tumoral p75, factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , receptor activado por el proliferador de peroxisoma/IIA-1 fosfolipasa secretada no pancreática A2, SOCS-3, SR-BI, Ob, proteasa del sitio 1, TIGR, VL30, transportador 2 de aminoácidos excitatorios, MDT5, LIM, pirrolina reductasa 5-carboxilato, SIM2, Bax, Fas, bbc3, PINK-1, troponina T, myoD, Actina, músculo liso 22 $\alpha$ , utrofina, miostatina, cadena pesada de la miosina del músculo liso, proteína repetitiva cardíaca ancrina, MLP, esmotelina, MYBPC3,  $\alpha$ -tubulina Tal, molécula de adhesión intercelular-4 (ICAM-4), subunidad del receptor  $\beta$ 1 del tipo A del ácido  $\gamma$ -aminobutírico, subunidad del receptor  $\beta$ 2 de acetilcolina nicotínico neuronal, presenilina-1, cinasa IIa dependiente de calcio-calmodulina, receptor CRF2 $\alpha$ , factor de crecimiento nervioso, receptor GLP-2, transglutaminasa de tipo I, K14, esteroil-CoA desaturasa, megsina, prolactina, GDF-9, PSP94, NRL, NGAL, proteína ácida del suero largo, amiloide A mamario asociado, endotelina-1, serglicina, molécula 1 de adhesión a células endoteliales-plaquetas (PECAM-1), receptor Tie tirosina cinasa, KDR/flk-1, Endoglin, CCR5, CD11d, glucoproteína plaquetaria IIb, preproendotelina-1, proteína de unión a la interleucina-18, CD34, Tec tirosina cinasa, MLH1, MSH2, MSH6, PMS1, APC, LEF-1, receptor F2, receptor TGF- $\beta$  tipo II, EYA4, PCA3, K2, PROST 03, PCAM-1, PCADM-1, PCA3dd3, PAV, PAV, ATB $\alpha$ , CSA-1, SYG972, Urb-ctf, BCU399, TBX2, Cyr61, DIAPH3, BEHAB, IL-8, BLSA, BP1, DAP-cinasa, HOXA9, ARP, Nbk, CD43,  $\beta$ 7-hcG,  $\beta$ 6-hCG,  $\beta$ 6e-hCG,  $\beta$ 5-hCG,  $\beta$ 8-hcG,  $\beta$ 3-hCG, MTAIs, Old-35, Old-64, LAGE-1, CIF150/hTAFII150, proteína oncofetal P65, Telomerasa, CYP1B1, 14-3-3 $\sigma$ , NES1, CAR-1, HMGI, MAG, ELL2, Efrina B2, WAF1, CIF130, C35, BMP2, BUB3, polimerasa kappa, EAG1, EAG2, HMG I, HLTf, Barx2, Pp 32r1, BMP4, TS10q23.3, proteína asociativa del huso nuclear, PFTAIR, SEMA3B, MOGp, Fortilina, IGFBP-3, polihomeótico 2, PNQALRE, SCN5A, miR15, miR16, Headpin, PAOh/SMO, Hippo, Mst2, tipo PSMA, JAB1, NF-AT, P28ING5, MTG16, ErbB-2, HDAC9, GPBP, MG20, KLF6, ARTS1, Dock 3, Anexina 8, MH15, DELTA-N p73, RapR6, StarD10 Ciz1, HLJ1, RapR7, A34, Sef, Kilina, SGA-1M, receptor TGF $\beta$  tipo II, genes asociados a GCA, PRV-1, Vezfl, MLP, VEGI, PRO256, AOP2, Remodelina, Fosfodiesterasa 4D, Receptor de prostaglandina subtipo EP3, CARP, HOP, PLTP, UCP-2, FLJ11011, Codanina-1, resistina, arquipelina, neuronatina, Ncb5or, 7B2, PTHrP, PEX, KChIP1, SLIT-3, CX3CR1, SMAP-2, IC-RFX, E2IG4, UCP2, receptor Ob, Ob, Dp1, NRG-1, Sinapsina III, NRG1AG1, AL-2, prolina deshidrogenasa, MNR2, ATM, Ho-1, CON202, Ataxina-1, NR3B, NIPA-1, DEPP, adrenomedulina, csdA, Inf-20, EOPA, SERT, FRP-1, amiloide sérico A, BMP2, BMPR1A, ACLP, molécula  $\beta$  tipo resistina, Dlg5, TRANCE, Matrilina-3, sinoviolina, LTR de VIH, SHIVA, EBI 1, EBI 2, EBI 3, NM23, Eps8, Beta-10, factor de crecimiento del folículo capilar, corneodesmosina, GCR9, Bg, FGF23, BBSR, MIC-1, MIA-2, IL-17B, enzima generadora de formilglucina, LPLA2, CXCL10, HFE2A, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10R DN o una subunidad de las mismas, IL-15, IL-18, IL-21, IL-23, IL-24, IL-27, GM-CSF, IFN-alfa, IFN-gamma, IFN-alfa 1, IFN alfa 2, IL-15-R-alfa, CCL3 (MIP-1a), CCL5 (RANTES), CCL7 (MCP3), XCL1 (linfotactina), CXCL1 (MGSA-alfa), CCR7, CCL19 (MIP-3b), CXCL9 (MIG), CXCL10 (IP-10), CXCL12 (SDF-1), CCL21 (6Ckine), OX40L, 4-1BBL, CD40, CD70, GITRL, LIGHT, b-Defensina, HMGB1, Flt3L, IFN-beta, TNF-alfa, dnFADD, BCG, TGF-alfa, PD-L1 RNAi, un oligonucleótido antisentido PD-L1, TGF $\beta$ R2 DN, ICOS-L, S100, CD40L, p53, survivina, fusión de p53-survivalina, MAGE3, proteína básica mielina, PSA y PSMA.

35 En otra realización, el péptido, proteína o polipéptido de interés es el factor neurotrófico ciliar, vasohibina, IL-10, eritropoyetina, trampa de VEGF o PDGF.

40 En otra realización, el péptido, proteína o polipéptido de interés es un inhibidor de cinasa JUN, vasoinhibina, EPO o CTNF.

En otra realización, el conmutador génico regula la expresión de un polinucleótido que codifica una IL-12 o una subunidad del mismo. En otra realización, la IL-12 o subunidad de la misma es la IL-12 humana o subunidad de la misma.

45 En otra realización, el conmutador génico regula la expresión de un polinucleótido que codifica un inhibidor de esterasa C1 (por ejemplo, un inhibidor de la esterasa C1 humana), un inhibidor de la calicreína, o un antagonista del receptor B2 de la bradicinina.

50 Los ejemplos de inhibidores de calicreína incluyen, pero sin limitación, ecalantida y los inhibidores de la calicreína expuestos en las publicaciones de patentes de Estados Unidos N.º 2010/0034805, 2009/0264350, 2009/0234009, 2008/0221031, 2007/0213275, 2006/0264603 y 2005/0089515.

55 Los ejemplos de inhibidores del receptor B2 de la bradicinina incluyen, pero sin limitación, anticuerpos del receptor B2 de heloquinestatina y anti-bradicinina. La secuencia de aminoácidos de heloquinestatina se expone en Kwok, H.F. et al., Peptides 291 65-72 (2008). Los ejemplos no limitantes de anticuerpos del receptor B2 anti-bradiquinina se exponen en Alla, S.A. et al., J. Biol. Chem. 271: 1748-1755 (1996).

60 En otra realización, el conmutador génico regula la expresión de un polinucleótido que codifica una IL-12 o una subunidad de la misma para el tratamiento del cáncer, *por ejemplo*, melanoma, en un sujeto, *por ejemplo*, un ser humano.

65 En otra realización, un polinucleótido que codifica (a) un conmutador génico que comprende un dominio de unión a ADN de GAL4, el dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona *Choristoneura fumiferana* que tiene las mutaciones V107I y Y127E (con relación a la secuencia del receptor de ecdisona *Choristoneura fumifera* que se expone en la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 2006/0100416 A1), un dominio de unión al ligando de

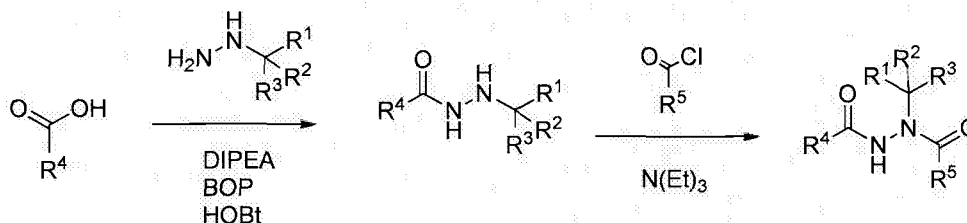
RXR quimérico que consiste en las hélices 1-8 de *Homo sapiens* RXR y las hélices 9-12 de RXR de *Locusta migratoria*, el dominio de transactivación de VP16; y (b) la IL-12 humana, y el conmutador génico codificado por el polinucleótido regula la expresión de la IL-12 humana cuando el dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona en el conmutador génico se une a un Compuesto de la divulgación. En una realización adicional, el polinucleótido se administra a un sujeto que tiene un cáncer tal como melanoma. El polinucleótido se puede administrar por vía intratumoral, ya sea en un vehículo farmacéuticamente aceptable, o contenido por una célula inmune tal como una célula dendrítica. En una realización, el polinucleótido se administra a un sujeto seguido de la administración de un Compuesto de la divulgación, o una composición del mismo. En otra realización, un Compuesto de la divulgación, o una composición del mismo, se administra a un sujeto seguido de la administración del polinucleótido. Por ejemplo, un Compuesto de la divulgación, o una composición del mismo, se puede administrar al sujeto el día -1, 0, +1, +2, +3, +4, +5, +6, +7, o más, con respecto al día en que el polinucleótido se administra al sujeto.

En otra realización, el conmutador génico regula la expresión de un polinucleótido que codifica un factor de transcripción, *por ejemplo*, GATA-1, compañero de GATA (FOG-1), EKLF (un factor de transcripción tipo Kruppel), factor eritroide 2 p45/nuclear (NF-E2), leucemia de células madre (SCL) o leucemia-1 linfocítica aguda de linfocitos T, OCT4, o factor de la transcripción del grupo de alta movilidad relacionado con Sry (Sox6), o factor de crecimiento, *por ejemplo*, IGFII, bFGF, Flt3, factor de células madre (SCF), trombopoyetina (TPO), proteína morfogenética ósea 4 (BMP4), factor recombinante humano de crecimiento endotelial vascular (VEGF A165), interleucina-3 (IL-3), interleucina-6 (IL-6), o interleucina-11 (IL-11), o eritropoyetina, para su uso en la medicina regenerativa, *por ejemplo*, diferenciación celular, trans-diferenciación, reprogramación, auto-renovación, o expansión de las células madre hematopoyéticas, células progenitoras hematopoyéticas, o células madre pluripotentes inducidas en el proceso de sustitución de la sangre, *es decir*, la producción de glóbulos rojos de la sangre o de otros productos de la sangre, en un sujeto,

Métodos sintéticos generales

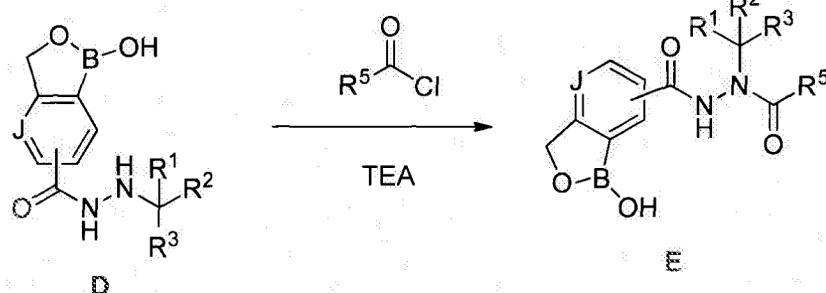
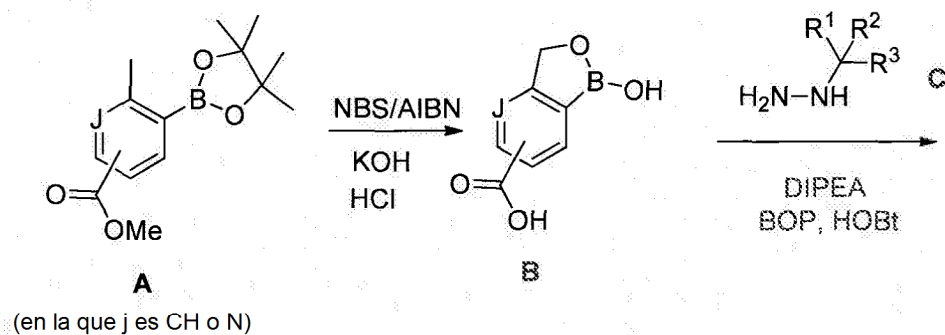
Los Compuestos de la divulgación se preparan usando los métodos conocidos por los expertos en la técnica en vista de esta divulgación (véanse, *por ejemplo*, las Patentes de Estados Unidos N.º 8.076.517, 7.456.315, 7.304.161, y 6.258.603), y/o a través de los métodos ilustrativos mostrados en los Esquemas generales a continuación.

Esquema general 1

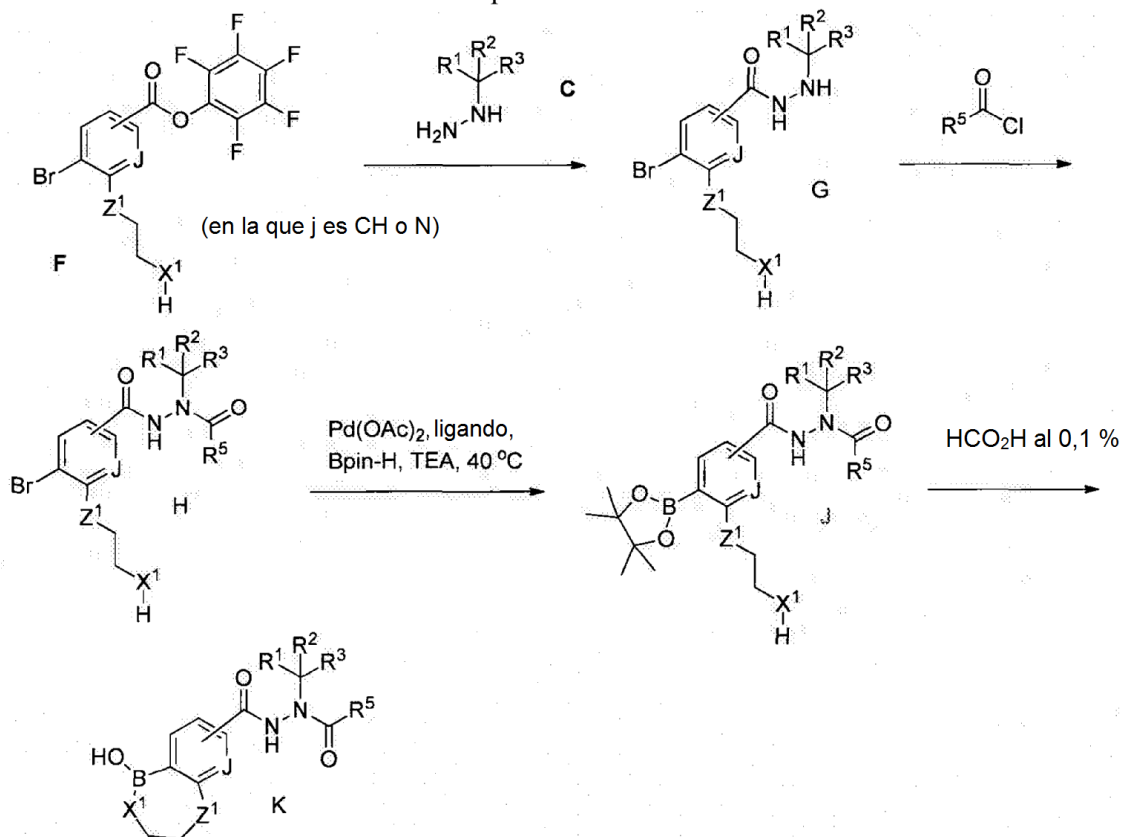




## Esquema General 2



## Esquema General 3

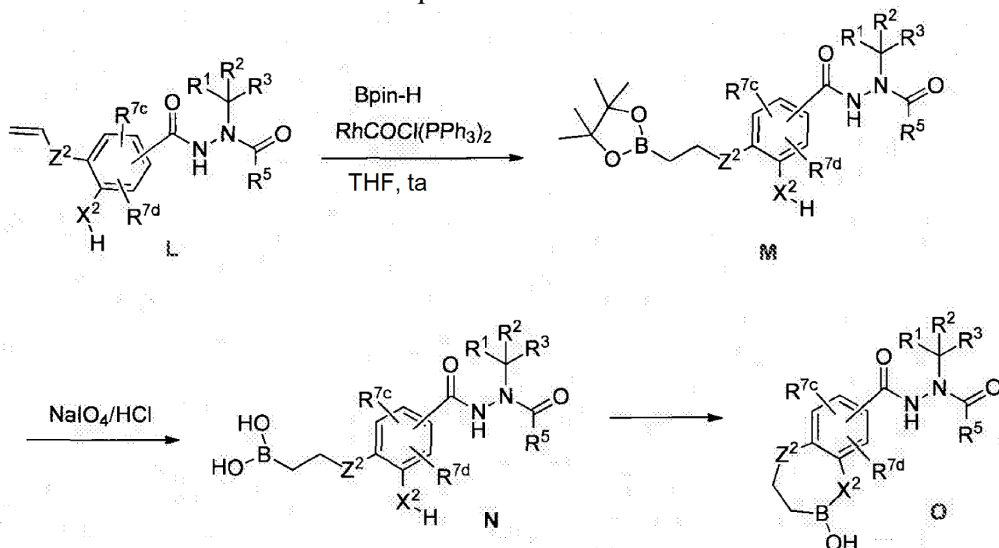


5 Los Compuestos de la divulgación que tienen la Fórmula I, en la que R<sup>4</sup> es R<sup>4</sup>-1 (cuando J es CH) o R<sup>4</sup>-8 (cuando J es N), pueden prepararse como se describe en los Esquemas generales 2 y 3. Brevemente, en el Esquema general 2, el compuesto de pinacolboronato de Fórmula A se convierte en el boroxol de Fórmula B, y el boroxol se hace para reaccionar con una hidrazina que tiene la Fórmula C para dar la acilhidrazina que tiene la Fórmula D. La acilhidrazina se hace para reaccionar con un cloruro de ácido para dar la diacylhidrazina que tiene la Fórmula E.

En el Esquema general 3, un compuesto que tiene la Fórmula F está hecho para reaccionar con hidrazina que tiene la Fórmula C para dar la acilhidrazina que tiene la Fórmula G. La acilhidrazina se hace para reaccionar con un cloruro de ácido para dar la diacilhidrazina que tiene la Fórmula H. El grupo bromo del compuesto que tiene la Fórmula H se convierte en pinacolborano que tiene la Fórmula J y después se convierte en un ácido borónico que se cicla para dar diacilhidrazinas que tienen la Fórmula K.

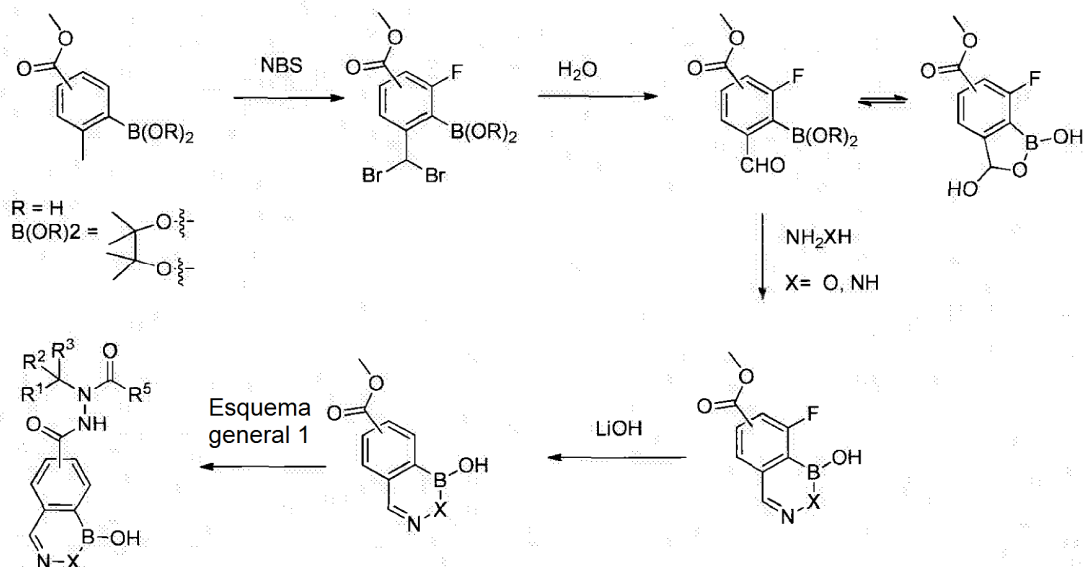
5

Esquema General 4



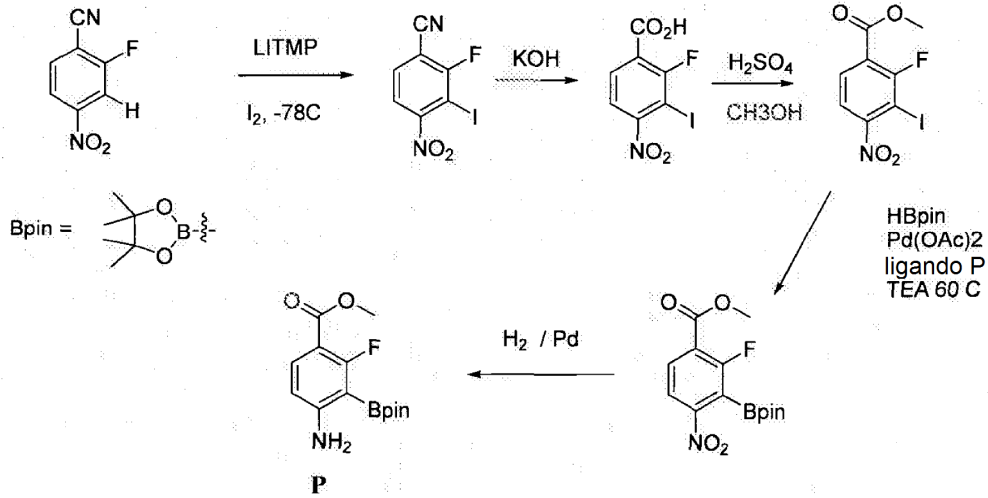
10 Los Compuestos de la divulgación que tienen la Fórmula I, en la que  $R^4$  es  $R^4-2$ , pueden prepararse como se describe en el Esquema general 4. Brevemente, la olefina de una diacilhidrazina que tiene la Fórmula L se convierte en el pinacolborano que tiene la Fórmula M. El pinacolborano se convierte en el ácido borónico que tiene la Fórmula N, y el compuesto que tiene la Fórmula N se cicla para dar el compuesto O.

Esquema General 5

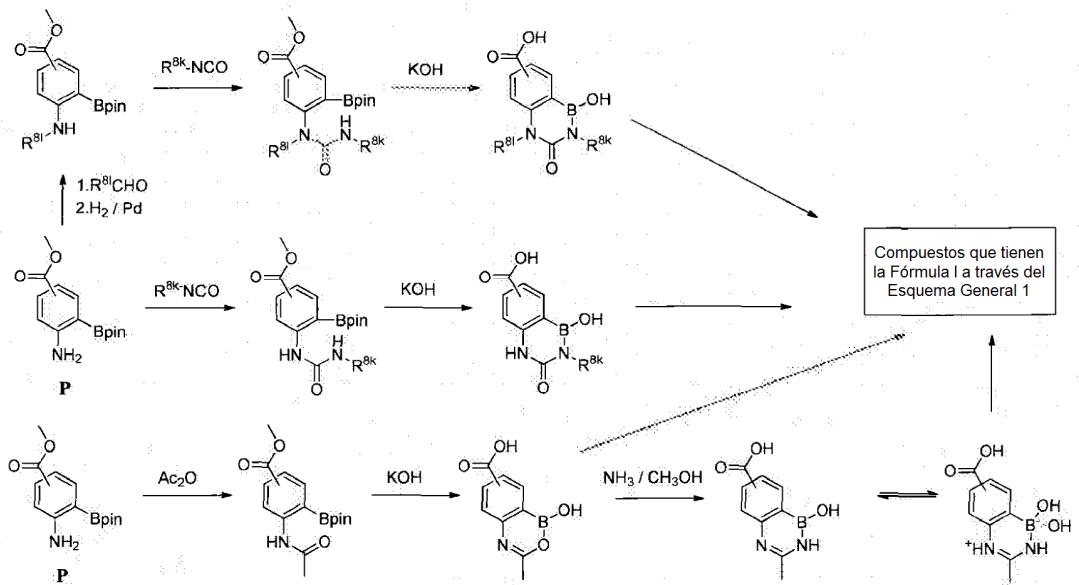


15 Los Compuestos de la divulgación que tienen la Fórmula I, en la que  $R^4$  es  $R^4-3$ ,  $R^{6c}$  es OH, y  $R^{7e}$  y  $R^{7f}$  son hidrógeno, pueden prepararse como se describe en el Esquema general 5.

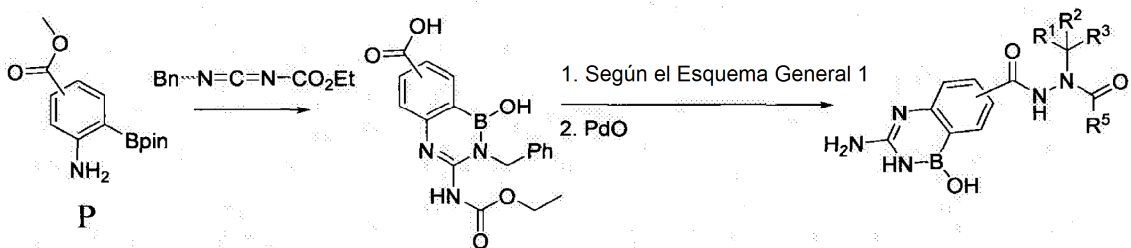
Esquema General 6



Esquema General 7

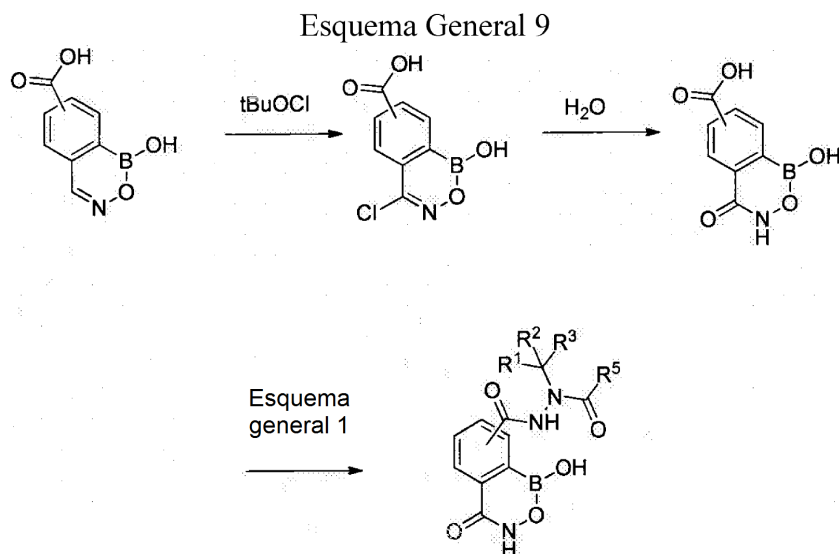


Esquema General 8



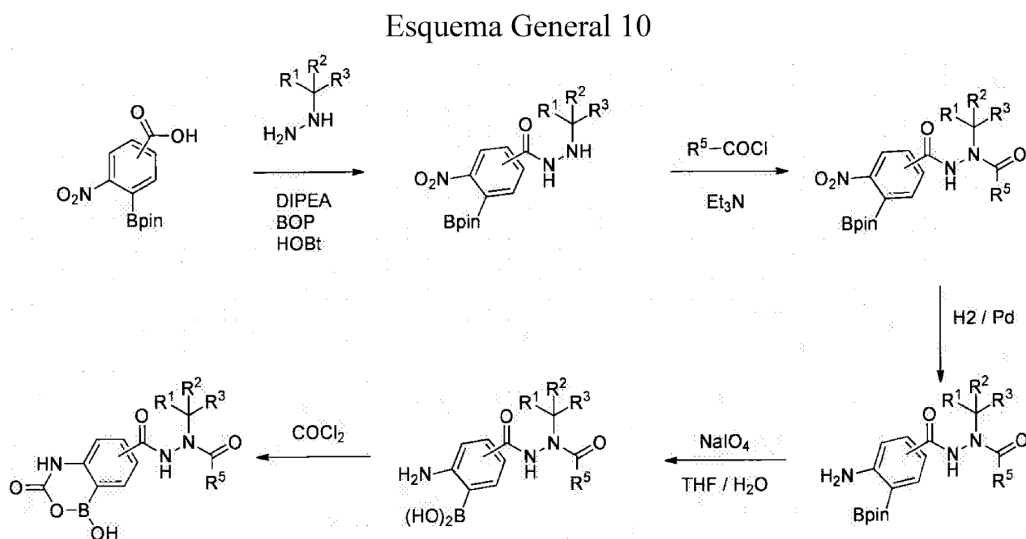
5

Los Compuestos de la divulgación que tienen la Fórmula I, en la que R<sup>4</sup> es R<sup>4-4</sup>, R<sup>6d</sup> es OH, y R<sup>7g</sup> y R<sup>7h</sup> son hidrógeno, pueden prepararse como se describe en los Esquema generales 6, 7, y 8.



Los Compuestos de la divulgación que tienen la Fórmula I, en la que  $R^4$  es  $R^4$ -9, y cada uno de  $R^{7a'}$  y  $R^{7b'}$  ese hidrógeno, pueden prepararse como se describe en el Esquema general 9.

5

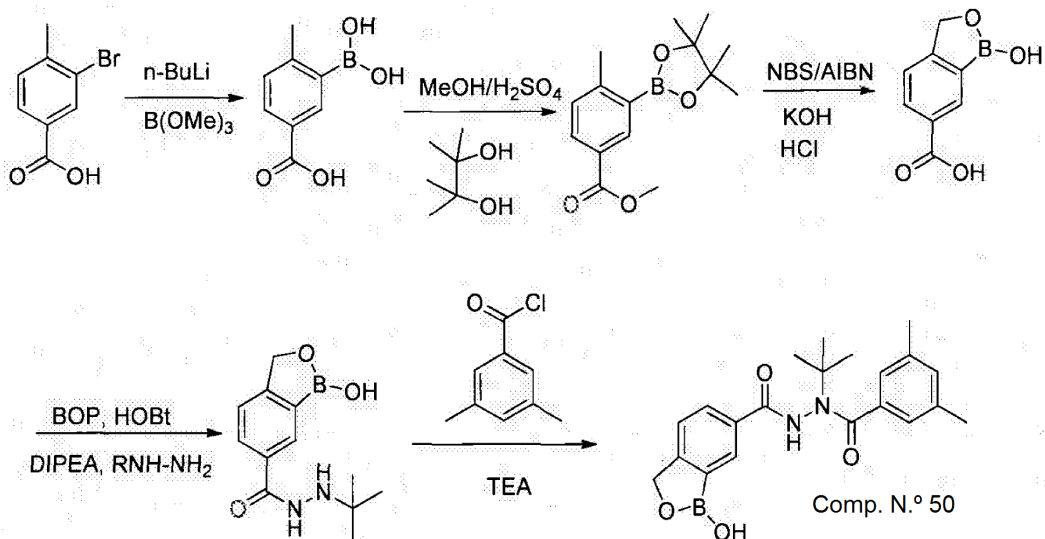


Los Compuestos de la divulgación que tienen la Fórmula I, en la que  $R^4$  es  $R^4$ -10,  $X^6$  es -O-, y cada uno de  $R^{7a'}$  y  $R^{7b'}$  es hidrógeno, pueden prepararse como se describe en el Esquema general 10. Los Compuestos de la divulgación que tienen la Fórmula I, en la que  $R^4$  es  $R^4$ -10,  $X^6$  es -N( $R^{8b}$ )-, y cada uno de  $R^{7a'}$  y  $R^{7b'}$  es hidrógeno, también pueden prepararse como se describe en el Esquema general 7.

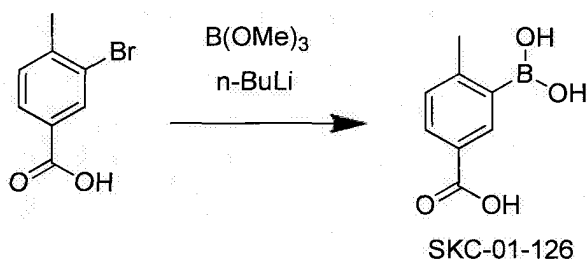
### Ejemplos

#### 15 Ejemplo 1

Síntesis de *N'*-(*terc*-butil)-*N'*-(3,5-dimetilbenzoi)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*] [1,2]oxaborol-6-carbohidrazida (Comp. N.º 50)



## Etapa 1: Síntesis de ácido 3-borono-4-metilbenzoico



5

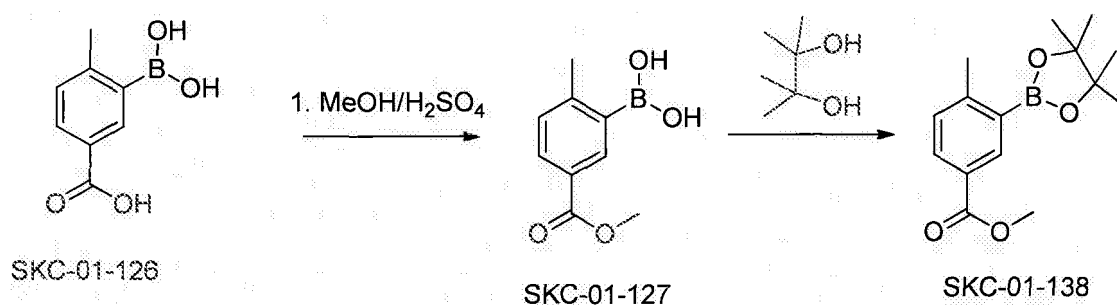
Se disolvió ácido 3-bromo-4-metilbenzoico (11,00 51,2 mmol) en THF anhidro (150 ml) en una atmósfera de argón en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml equipado con dos embudos de adición por goteo y entrada de argón. La solución agitada se enfrió a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se añadió gota a gota n-BuLi (1,6 M en hexano, 60,7 ml, 97,0 mmol) desde un embudo de adición por goteo (durante 1 h). Después de la finalización de la adición, la solución se agitó a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 1 h más. A ésta, se le añadió lentamente  $\text{B}(\text{OMe})_3$  (17,7 ml, 159,0 mmol) desde un segundo embudo de adición por goteo. La mezcla se agitó durante 1 h a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y después se calentó hasta la temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se disolvió en éter y se vertió en HCl acuoso (1 N). La mezcla se extrajo con éter (3 x 150 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó usando un sistema ISCO (columna de sílice de 220 gradiente de hexano/EtOAc y más tarde gradiente de DCM/MeOH). Las impurezas se eliminaron por lavado en hexano/EtOAc y el producto puro se eluyó en una mezcla de disolvente de MeOH/DCM (5:95) para dar 3,3g (rendimiento del 33%) de SKC-01-126 puro,  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz, Acetona- $d_6$ )  $\delta$  12,10 (s a, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,90 - 7,63 (m, 1H), 7,11 (d,  $J = 7,9\text{ Hz}$ , 1H), 2,42 (s, 3H).

10

15

20

## Etapa 2: Síntesis de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo

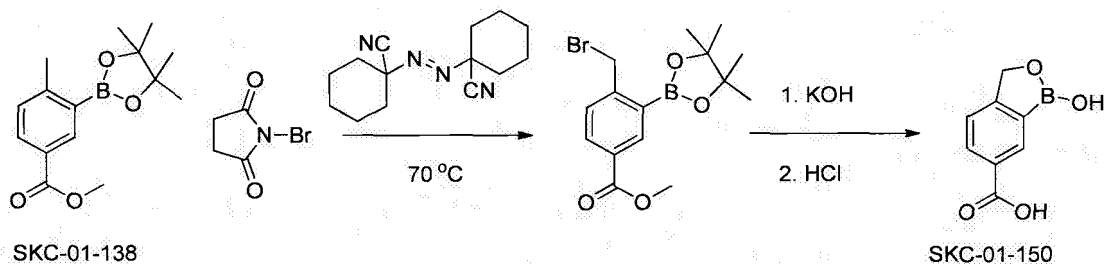


25

A una solución agitada de SKC-01-126 (3,3 18,3 mmol) en MeOH (100 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un condensador de reflujo y un tubo protector de secado se añadieron 3 ml de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado. La mezcla se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó al vacío. Se añadió agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron

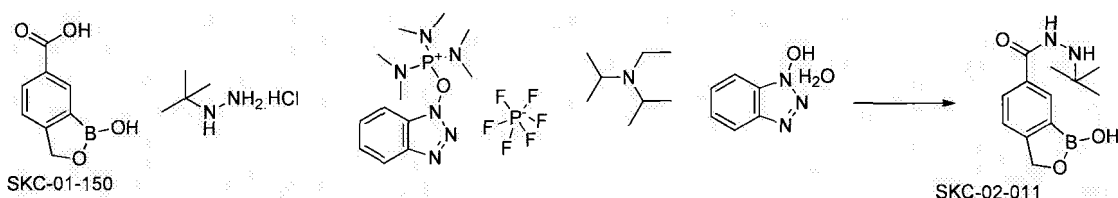
con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad para dar el éster metílico SKC-01-127 en forma de un sólido de color blanco. Sin purificación adicional, el éster metílico (4,00 20,6 mmol) se disolvió en tolueno seco (100 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un purgador Dean-stark. A la mezcla de reacción agitada, se añadió 2,3-dimetilbutano-2,3-diol (3,66 30,9 mmol) seguido de cantidad catalítica de p-TSOH. $\cdot\text{H}_2\text{O}$  (0,196 1,03 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche durante 2 días. Se recogió agua (~2 ml) y se eliminó. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se volvió sólida. El producto en bruto se purificó usando un sistema ISCO (columna de sílice de 80 gradiente de hexano/EtOAc) para dar SKC-01-138. LCMS (M+H) 277.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,32 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 7,87 (dd,  $J = 8,0, 2,0$  Hz, 1H), 7,12 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,25 (s, 12H).

Etapas 3: Síntesis de ácido 1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxílico



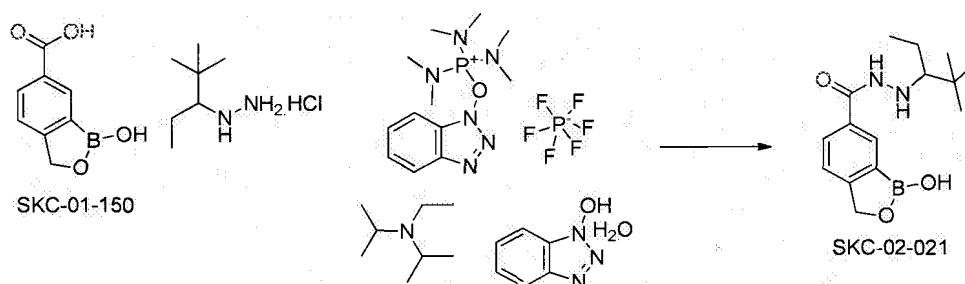
A una solución de SKC-01-138 (1,50 5,43 mmol) en  $\text{CCl}_4$  anhidro (30 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (1,01 5,70 mmol). A esta mezcla agitada, se le añadió diciohexanocarbonitrilo como un catalizador (0,07 0,27 mmol) en cuatro porciones durante 1 h. La mezcla se agitó a 70 °C durante una noche. El análisis por LCMS mostró un pico principal a 5,75 min con la masa esperada del bromuro de bencilo. Después de un periodo de refrigeración, el disolvente se evaporó al vacío. El producto en bruto se disolvió en éter y se filtró para retirar cualquier succinimida. El filtrado se extrajo con KOH (15% p/v en  $\text{H}_2\text{O}$ , 3 x 70 ml). La fase acuosa se agitó durante 1-2 h a temperatura ambiente ("ta"). La solución se enfrió a 0 °C y HCl (6 N en  $\text{H}_2\text{O}$ , -120 ml) se añadió lentamente hasta alcanzar pH <2. El precipitado de color blanco se recogió por filtración a través de un embudo de vidrio sinterizado y se secó al aire para proporcionar el 5-carboxibenzoboroxol SKC-01-150 (0,800 rendimiento del 83%) en forma de un polvo sólido de color blanco.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,91 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,04 (dd,  $J = 8,0, 1,5$  Hz, 1H), 7,52 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,05 (s, 2H).

Etapas 4: Síntesis de *N'*-(terc-butil)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbohidrazida



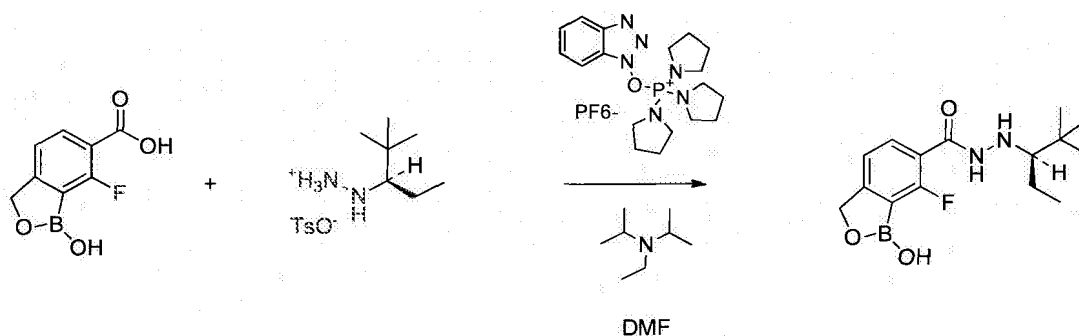
A una solución agitada de SKC-01-150 (150 mg, 0,84 mmol) en DMF anhidra (1,5 ml) se le añadieron BOP (373 mg, 0,84 mmol), HOBt (129 mg, 0,84 mmol) y DIPEA (0,294 ml, 1,68 mmol) en una atmósfera de argón a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min. A esto se le añadió clorhidrato de terc-butil hidrazina (105 mg, 0,84 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 1 h. El análisis por LCMS mostró la conversión completa del ácido boroxazol carboxílico. La mezcla de reacción se transfirió a un vial de centelleo, y la DMF se eliminó usando un Genevac. La mezcla en bruto pegajosa se disolvió en KOH acuoso al 15% y éter. La mezcla de reacción se extrajo con éter y se lavó tres veces con KOH acuoso. Las fracciones acuosas que contenían el producto se enfriaron en un baño de hielo y se añadió lentamente HCl 6 N para hacerla a pH 1-2. La mezcla se extrajo usando acetato de etilo. El producto permaneció en fracciones acuosas y se evaporó a sequedad al vacío. El sólido KCl se eliminó del producto lavándolo con MeOH al 5% en DCM y recogiendo el filtrado para obtener un producto puro al 95%. Éste se purificó adicionalmente usando un sistema ISCO después de adsorber el producto en alumina neutra (columna de alumina neutra de 24 mezcla de disolvente de MeOH:DCM). El producto se eluyó usando MeOH ~5% en DCM. Las fracciones se recogieron y se secaron para dar (0,187 rendimiento del 89%) la boroxazol carbohidrazida pura SKC-02-011. El producto viscoso se disolvió en agua y una pequeña cantidad de THF, se congeló y se liofilizó para obtener polvo de color amarillo claro.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8,11 (s, 1H), 7,93 (dd,  $J = 8,0, 1,7$  Hz, 1H), 7,52 (dd,  $J = 8,0, 0,7$  Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 1,19 (s, 10H).

Usando el procedimiento descrito anteriormente, la siguiente reacción se realizó para dar SCK-02-021:

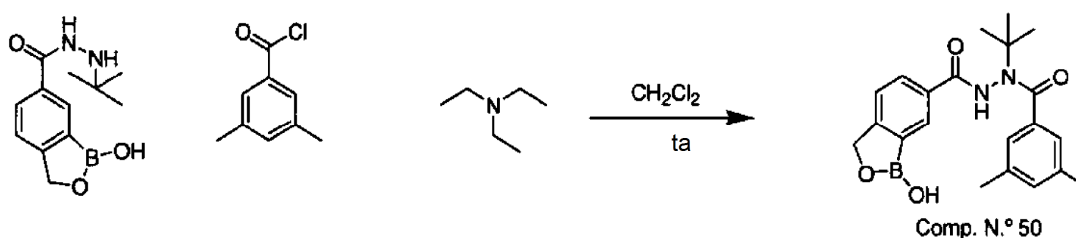


5 Para la reacción anterior, SKC-01-150 (170 mg, 0,96 mmol) en DMF anhidra (1,7 ml), BOP (423 mg, 0,96 mmol), HOBt (146 mg, 0,96 mmol), DIPEA (0,834 ml, 4,78 mmol) y clorhidrato de hidrazina (105 mg, 0,84 mmol) se combinaron. La mezcla en bruto se purificó usando un sistema ISCO (24g de alúmina neutra, gradiente de MeOH/DCM).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8,05 (s, 1H), 7,87 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,50 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 5,12 (s, 1H), 2,51 - 2,44 (m, 1H), 1,76 - 1,59 (m, 1H), 1,51 - 1,27 (m, 1H), 1,11 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H), 1,02 (s, 9H).

10 Con una ligera modificación del procedimiento descrito anteriormente, la siguiente reacción se realizó para dar (R)-*N'*-(2,2-dimetilpentan-3-il)-7-fluoro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbohidrazida:



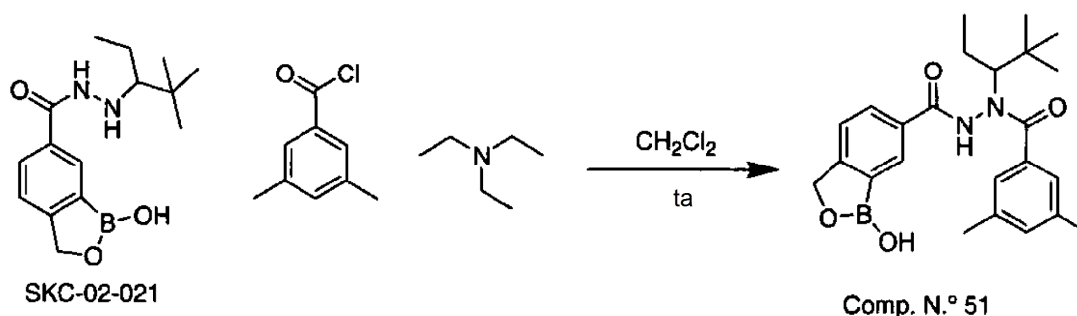
15 Etapa 4: Síntesis de *N'*-(terc-butil)-*N'*-(3,5-dimetilbenzoil)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbohidrazida (Comp. N.º 50):



20 A una solución del cloruro de ácido (0,061 0,363 mmol) en DCM anhidro (2 ml) en un matraz de fondo redondo de 100 ml en una atmósfera de argón se le añadió la boroxazol carbohidrazida SKC-02-011 (0,090 0,363 mmol) seguido de trietil amina (0,051 ml, 0,0363 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El análisis por LCMS mostró varios picos junto con el producto esperado. La purificación por HPLC prep. dio 20 mg (14%) del Comp. N.º 50.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,63 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,54 (dd,  $J = 8,0, 1,5$  Hz, 1H), 7,42 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,09 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 2,20 (s, 6H), 1,49 (s, 9H).

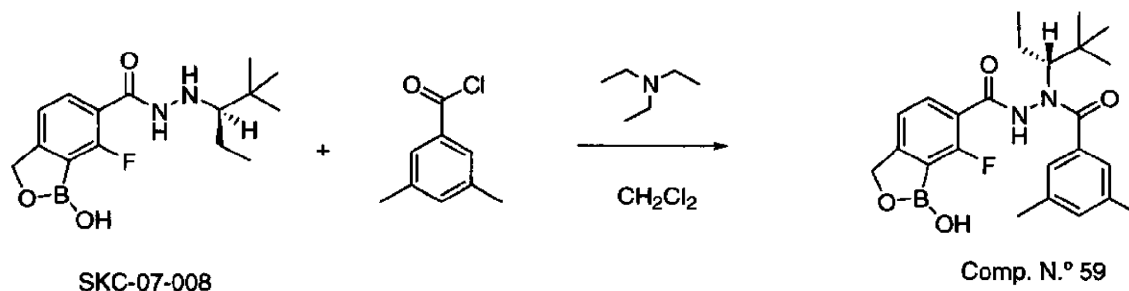
25 El Comp. N.º 50 también se preparó usando un procedimiento de una etapa con SKC-01-150 (100 mg, 0,56 mmol), BOP (249 mg, 0,56 mmol), HOBt (86 mg, 0,56 mmol), DIPEA (0,098 ml, 0,56 mmol). Todos los reactivos, excepto la hidrazida se mezclaron en un matraz de fondo redondo de 100 ml, se disolvieron en DMF anhidra (2 ml) y se agitaron en una atmósfera de argón durante 5 min a temperatura ambiente. A esto, se le añadió *N*-(terc-butil)-3,5-dimetilhidrazida (124 mg, 0,56 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante una noche. El análisis por LCMS mostró dos picos cercanos, uno de los picos mostró la masa del producto esperado (pm. 380,24) en modo ES+ y ES-. La mezcla de reacción se diluyó con éter y se extrajo con KOH acuoso al 10% p/v. El análisis por LCMS de las fracciones acuosas mostró un pico individual con la masa de producto esperada. La capa acuosa se enfrió a 0 °C, se trató gota a gota con HCl 6 N para hacerla ácida (pH 1-2), y se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas se recogieron, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó usando HPLC prep. para obtener 20 mg (9%) del Comp. N.º 50.

Usando el procedimiento descrito anteriormente, la siguiente reacción se realizó para dar el Comp. N.º 51.



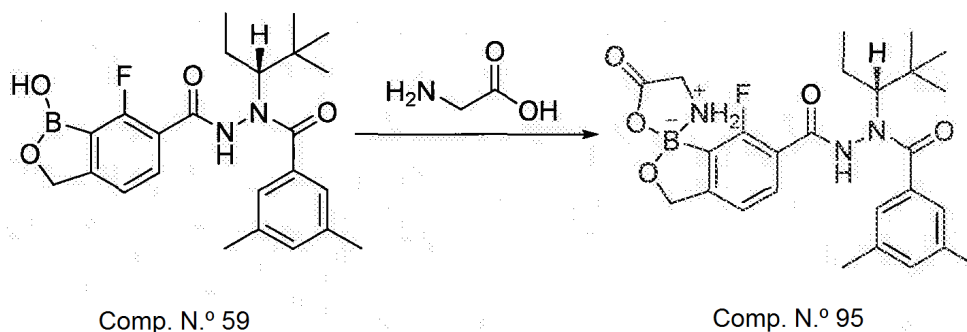
- 5 La reacción se realizó usando SKC-02-021 (70 mg, 0,24 mmol), cloruro de 3,5-dimetil benzoilo (40,7 mg, 0,24 mmol) y trietilamina (0,101 ml, 0,72 mmol) en 2 ml de diclorometano. La mezcla de reacción en bruto se purificó usando HPLC preparativa para dar el Comp. N.º 51.

- 10 Usando el procedimiento descrito anteriormente, la siguiente reacción se realizó para dar (R)-N'-(3,5-dimetilbenzoil)-N'-(2,2-dimetilpentan-3-il)-7-fluoro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbohidrazida (Comp. N.º 59):



- 15 Comp. N.º 59: LCMS [MH<sup>+</sup>] = 441. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,37 (d, J = 54,9 Hz, 1H), 9,39 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,34 - 6,93 (m, 4H), 6,75 (td, J = 13,6, 7,5 Hz, 1H), 5,16 - 4,87 (m, 2H), 4,54 - 4,17 (m, 1H), 3,17 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 1,79 - 1,41 (m, 2H), 1,10 - 0,93 (m, 12H).

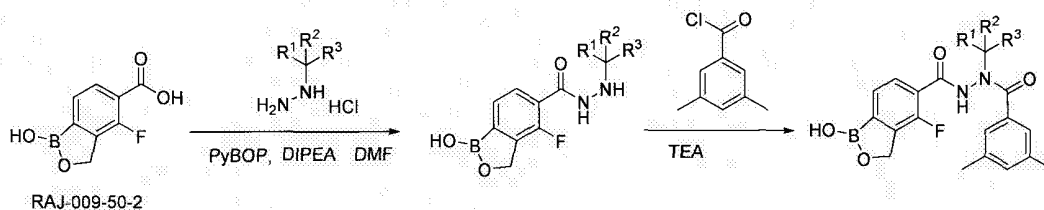
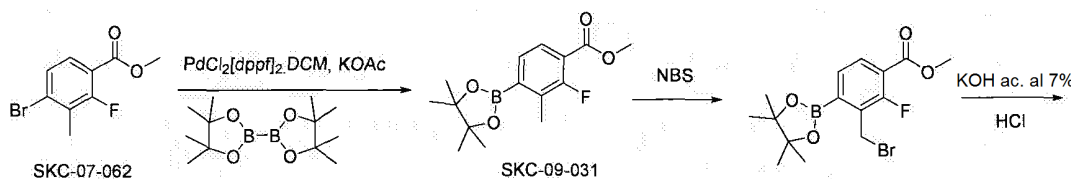
- 20 N'-(3,5-dimetilbenzoil)-N'-((R)-2,2-dimetilpentan-3-il)-7-fluoro-5'-oxo-3H-114-espiro[benzo[c][1,2]oxaborol-1,2'-[1,3,2]oxazaborolidin]-6-carbohidrazida (Comp. N.º 95) se preparó a partir del Comp. N.º 59 como se indica a continuación:



- 25 Una solución de glicina (11,93 mg, 0,159 mmol) en 5,3 ml de tolueno seco y 1 ml de dimetilsulfóxido se puso en un matraz de 25 ml equipado con un agitador. Se añadió (R)-N'-(3,5-dimetilbenzoil)-N'-(2,2-dimetilpentan-3-il)-7-fluoro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbohidrazida (70 mg, 0,159 mmol) y la mezcla se mantuvo a reflujo durante 28 h. Después de la eliminación del tolueno al vacío, la solución del producto en DMSO se transfirió a una columna de fase inversa de 15,5g Teledyne ISCO C18 y se eluyó con CH<sub>3</sub>CN al 0-100%-H<sub>2</sub>O (30 min). Las fracciones deseadas se agruparon y se liofilizaron para dar 19 mg (rendimiento del 11,4%) del aducto espiro en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,43 - 10,18 (m, 1 H - mezcla de rotámeros NH), 7,19 - 6,72(m, 5H), 6,41 - 6,37(t, 0,46 H, rotámero parcial) 4,98 -4,76(m, 2H), 4,43 - 4,21(dos d, 1H, CH), 3,56 - 3,52 (s solapante, 2H), 3,32 (s, DMSO-d6 pico de agua), 2,50 (DMSO-d6), 2,32 y 2,24(s, 6H), 1,54 - 1,46(m, 2H), 1,07 - 0,88(m, 12H); MS (ESI) calc. para C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>BFN<sub>3</sub>O<sub>5</sub><sup>-</sup> ([M+2H]<sup>+</sup>) 498, observado 498.
- 30

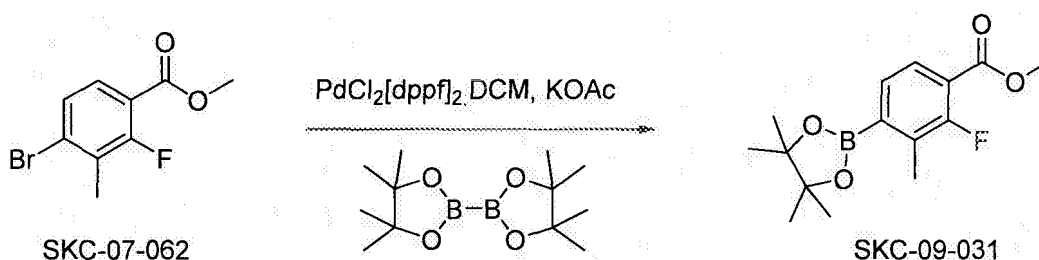


Usando el procedimiento descrito anteriormente, las siguientes reacciones se realizaron para dar (R)-N'-(3,5-dimetilbenzoil)-N'-(2,2-dimetilpentan-3-il)-4-fluoro-1-hidroxi-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-5-carbohidrazida (Comp. N.º 67):



5

2-Fluoro-3-metil-4-(4,4,5,5,-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo:



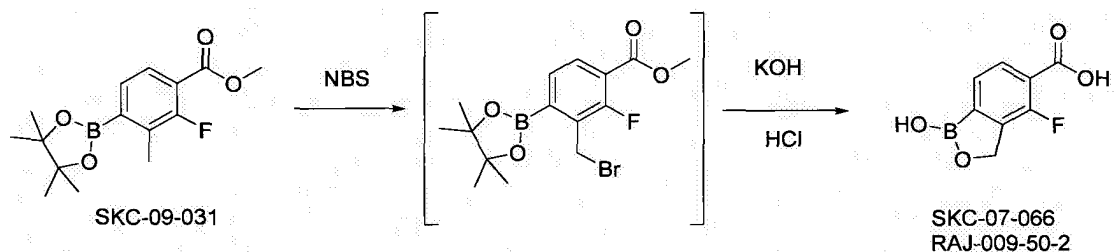
10

Se mezclaron juntos 4-bromo-2-fluoro-3-metilbenzoato de metilo (2,6 10,52 mmol), acetato potásico (3,61 36,8 mmol) y el dímero 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2-2-bis(1,3,2-dioxaborolano) (4,01 15,79 mmol) en Dioxano anhidro (90 ml) en un matraz FR. La mezcla se evacuó, se cargó de nuevo con argón tres veces y se agitó a temperatura ambiente. A esta mezcla, se le añadió Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.DCM, se evacuó y se cargó de nuevo la mezcla con argón tres veces y se calentó la mezcla a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción de color oscuro se enfrió, se filtró a través de un lecho corto de celite y se eliminó el disolvente. Se añadieron agua y EtOAc y se extrajo la mezcla. Las fracciones orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente. La mezcla en bruto se adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto del título SKC-09-031 (2,8 rendimiento del 90%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,81 - 7,60 (m, 1H), 7,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,62 - 2,31 (m, 3H), 1,36 (s, 12H).

15

20

Ácido 4-fluoro-1-hidroxi-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-5-carboxílico:



25

A una solución del éster anterior (2,00 6,80 mmol) en CCl<sub>4</sub> anhidro (80 ml) en un matraz FR de 200 ml equipado con un condensador de reflujo se le añadieron NBS (1,20 6,80 mmol) y (E)-1,1'-(diaceno-1,2-diil)diclohexanocarbonitrilo (0,166 0,68 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante una noche en una atmósfera de argón. La cantidad total de NBS (1,2 g) y el catalizador (0,166 g) se añadió en cuatro porciones durante 1 h. El análisis por LCMS mostró un pico principal a 4,59. Se enfrió la mezcla de reacción, se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio al vacío. El sólido se suspendió en éter y se filtró para eliminar el sólido. El filtrado se concentró para retirar el disolvente; se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fracciones orgánicas se recogieron, se secaron sobre

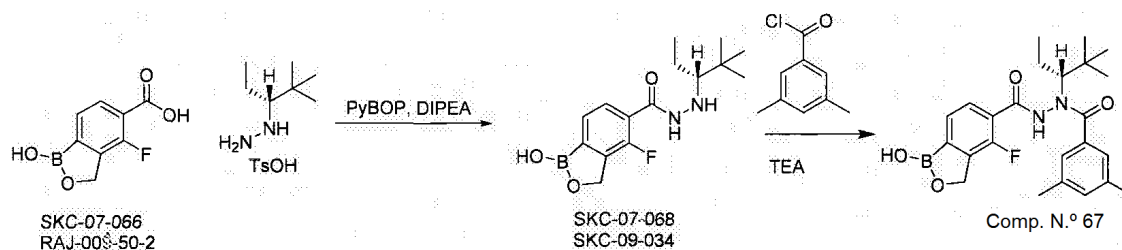
30

MgSO<sub>4</sub> anh., se filtraron y se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio. LCMS (M+2) 374,60.

Se añadió KOH acuoso al 7% (~80 ml) al intermedio en bruto y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se extrajo con éter, el producto se convirtió en la fracción acuosa (basada en LCMS), se descartó la capa de éter que contenía algunas impurezas. Se enfriaron las fracciones acuosas y se acidificaron lentamente a pH 3 con HCl 6 N. Se formó un precipitado de color blanco, se recogió el precipitado por filtración y se secó al vacío. El análisis por LCMS mostró un único pico a 2,55. LCMS (M+1) 197,17. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,34 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,00 - 7,69 (m, 1H), 7,61 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H).

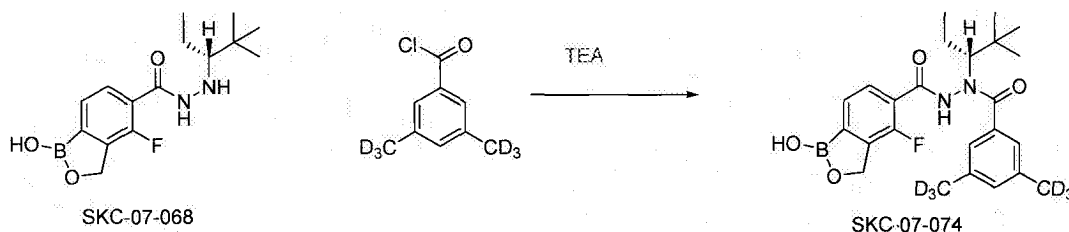
Procedimiento general para el acoplamiento de dos etapas: En un vial de centelleo se mezclaron juntos ácido 4-fluoro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-5-carboxílico (1,0 equiv.), PyBOP (1,0 equiv.), DIEA (2,0 equiv.) en DMF y se agitaron a 40 °C durante 3 minutos en una atmósfera de argón. A esta mezcla, se le añadió la sal hidrazina (1 equiv.) y se agitó la mezcla a 40 °C durante 1-2 h. La reacción se controló por LCMS. Se eliminó el disolvente usando Genevac. Se añadió KOH ac. al 7%, se agitó durante 15 min y se extrajo con éter. Las fracciones acuosas se recogieron, se enfriaron y se acidificaron a pH 3 con HCl 6 N. Inmediatamente, se extrajeron con EtOAc, y las fracciones orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anh. y el disolvente se eliminó. La mezcla en bruto se purificó finalmente usando una columna de alúmina neutra (gradiente de disolvente de MeOH/DCM) o usando una columna RediSep C18 sobre ISCO (ácido fórmico al 0,1% en gradiente de disolvente de agua/acetonitrilo).

En la 2ª etapa, a una solución agitada del intermedio anterior (1,0 equiv.) en DCM se le añadió TEA (1,2 equiv.) y el cloruro de ácido (1,0 equiv.) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón y se agitó la mezcla durante 35 minutos. La reacción se controló por LCMS. Se eliminó el disolvente y se purificó la mezcla en bruto usando una columna RediSep C18 sobre ISCO (ácido fórmico al 0,1% en gradiente de disolvente de agua/acetonitrilo).



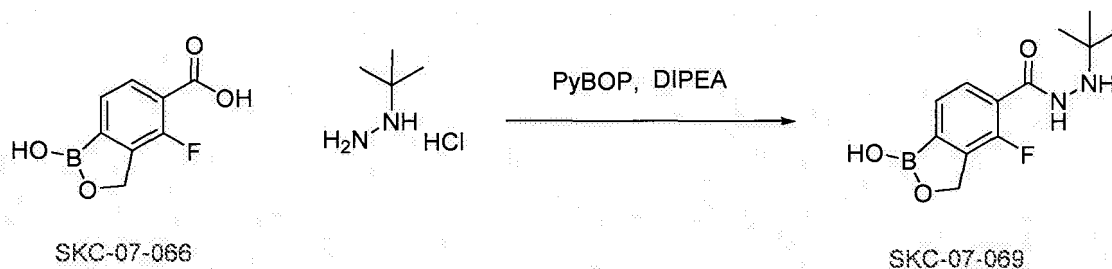
Ácido 4-fluoro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-5-carboxílico (1,0 5,10 mmol), PyBOP (2,66 5,10 mmol), DIEA (1,78 ml, 10,21 mmol) se mezclaron juntos en DMF (15 ml) y se añadió (R)-(2,2-dimetil-pentan-3-il)hidrazina 4-metilbencenosulfonato (1,54 5,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 1,5 h. El análisis por LCMS mostró un único pico con la masa de producto esperada. Después del procedimiento de tratamiento general, la mezcla en bruto se purificó finalmente usando una columna RediSep C18 (100g columna, ácido fórmico al 0,1% en gradiente de disolvente de agua/acetonitrilo) sobre ISCO para aislar SKC-09-034 (0,820 rendimiento del 52%) en forma de un sólido incoloro. LCMS (M+1) 308,81. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,77 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 7,66 - 7,43 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,20 - 3,58 (m, 1H), 1,56-1,53 (m, 1H), 1,31-1,22 (m, 1H), 1,05- 0,86 (m, 12H).

El Comp. N.º 67 se sintetizó usando el intermedio SKC-09-034 (0,600 1,95 mmol), TEA (0,326 ml) en DCM (10 ml) y cloruro de 3,5-dimetilbenzoilo (0,328 1,95 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se detuvo después de 35 minutos con 3 picos (basándose en LCMS), un pico principal con la masa de producto esperada (441,91, M+1). Después de la purificación usando una columna RediSep C18 (C18 100 ácido fórmico al 0,1% en gradiente de disolvente de agua/acetonitrilo), el DAH final se aisló como el Comp. N.º 67 (0,575 rendimiento del 67%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,48 (d, J = 48,2 Hz, 1H), 9,53 (s, 1H), 7,47 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,21 - 6,94 (m, 3H), 6,61 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,34 (dd, J = 72,7, 10,2 Hz, 1H), 2,25 (s, 6H), 1,74 - 1,39 (m, 2H), 1,10 - 0,91 (m, 12H).



La reacción anterior se realizó usando SKC-07-068 (0,200 0,65 mmol), TEA (0,109 ml, 0,779 mmol) y cloruro de 3,5-bis(Tnetil-d<sub>3</sub>)benzoilo (0,136 0,779 mmol) en DCM (2 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón, durante una noche. El análisis por LCMS mostró un pico con la masa de producto esperada de 447,14 (M+1), junto con dos picos adicionales. El producto se aisló.

*N'*-(*tert*-butil)-4-fluoro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-5-carbohidrazida:

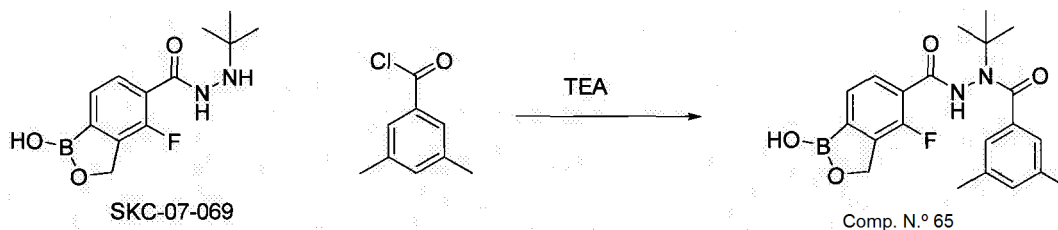


5

Siguiendo el procedimiento general, se mezclaron juntos ácido 4-fluoro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-5-carboxílico (0,500 2,55 mmol), PyBOP (1,34 2,55 mmol), DIEA (0,89 ml, 5,10 mmol) en DMF (6 ml) seguido de la adición de clorhidrato de *tert*-butil hidrazina (0,318 2,55 mmol) y se agitó la mezcla a 40 °C durante 1 h. El análisis por LCMS mostró un pico principal a 2,43 con la masa de producto esperada de 267,01 (M+1). Después del procedimiento de tratamiento general, la muestra seca en bruto (SKC-07-069, 0,800 contiene parte de DMF) se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

10

*N'*-(*tert*-butil)-*N'*-(3,5-dimetilbenzoil)-4-fluoro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-5-carbohidrazida:

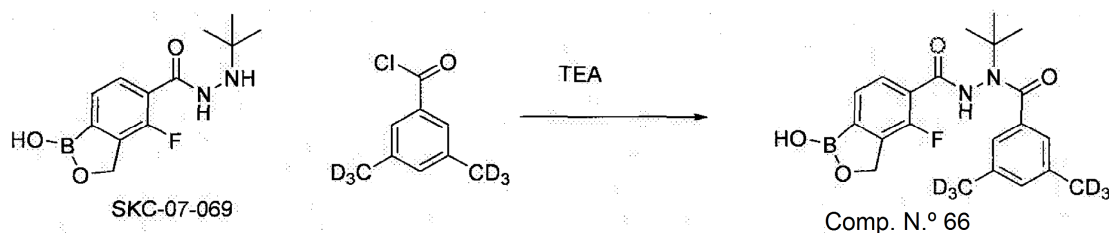


15

A una solución agitada del monoB sintetizado anteriormente (SKC-7-069, 0,400 1,50 mmol) en DCM (3 ml) se le añadieron TEA (0,210 ml, 1,50 mmol) y cloruro de 3,5-dimetilbenzoílo (0,253 1,50 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón durante una noche. El análisis por LCMS mostró varios picos, junto con un pico agudo a 3,45 con la masa de producto esperada de 399,09 (M+1). Se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio y la mezcla en bruto se purificó usando HPLC prep. (ácido fórmico al 0,1% en gradiente de disolvente de agua/acetonitrilo) para obtener 0,080g del producto Comp. N.º 65. LCMS: 399,09 (M+1). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,70 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 6,80 - 6,66 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 2,25 (s, 6H), 1,49 (s, 9H).

20

*N'*-(3,5-bis(metil-d<sub>3</sub>)benzoil)-*N'*-(*tert*-butil)-4-fluoro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-5-carbohidrazida:



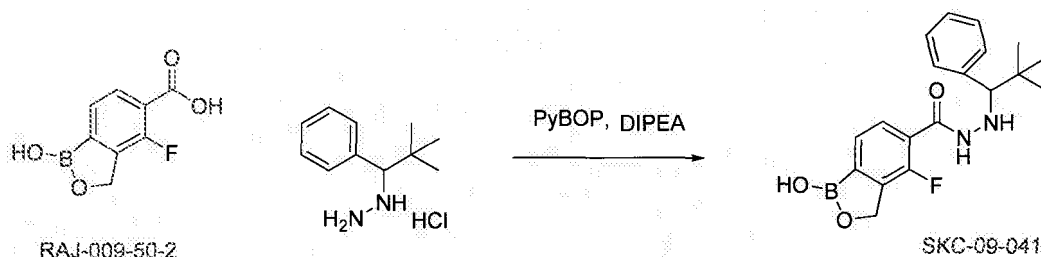
25

El compuesto del título se sintetizó usando el monoB (SKC-07-069 en bruto, 0,400 1,50 mmol), TEA (0,210 ml, 1,50 mmol) y cloruro de 3,5-bis(metil-d<sub>3</sub>)benzoílo (0,263 1,50 mmol) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón, durante una noche. Después de la purificación por HPLC prep. (ácido fórmico al 0,1% en gradiente de disolvente de agua/acetonitrilo), se aislaron 0,148g del producto puro Comp. N.º 66. LCMS: 405,07 (M+1). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,70 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 3H), 6,83 - 6,41 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 2,54 (s, 1H), 1,48 (d, *J* = 5,4 Hz, 9H).

30

35

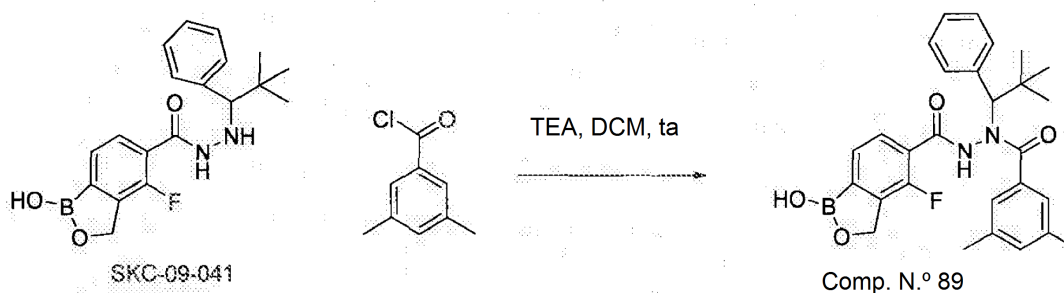
*N'*-(2,2-dimetil-1-fenilpropil)-4-fluoro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2] oxaborol-5-carbohidrazida:



- 5 Siguiendo el procedimiento general, se mezclaron juntos ácido 4-fluoro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-5-carboxílico (0,500 2,55 mmol), PyBOP (1,34 2,55 mmol), DIEA (0,89 ml, 5,10 mmol) en DMF (10 ml) seguido de la adición de clorhidrato de (2,2-dimetil-1-fenilpropil)hidrazida (0,548 g) y se agitó la mezcla a 40 °C durante 1,5 h. El análisis por LCMS mostró un pico individual con la masa de producto esperada. Después del procedimiento de tratamiento general, la mezcla en bruto se purificó finalmente usando una columna RediSep C18 sobre ISCO (ácido fórmico al 0,1% en gradiente de disolvente de agua/acetonitrilo) y se aisló el compuesto del título SKC-09-041 (0,400
- 10 rendimiento del 44%) en forma de un sólido incoloro. LCMS (M+1) 357,25.

*N'*-(2,2-dimetil-1-fenilpropil)-*N'*-(3,5-dimetilbenzoil)-4-fluoro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-5-carbohidrazida:

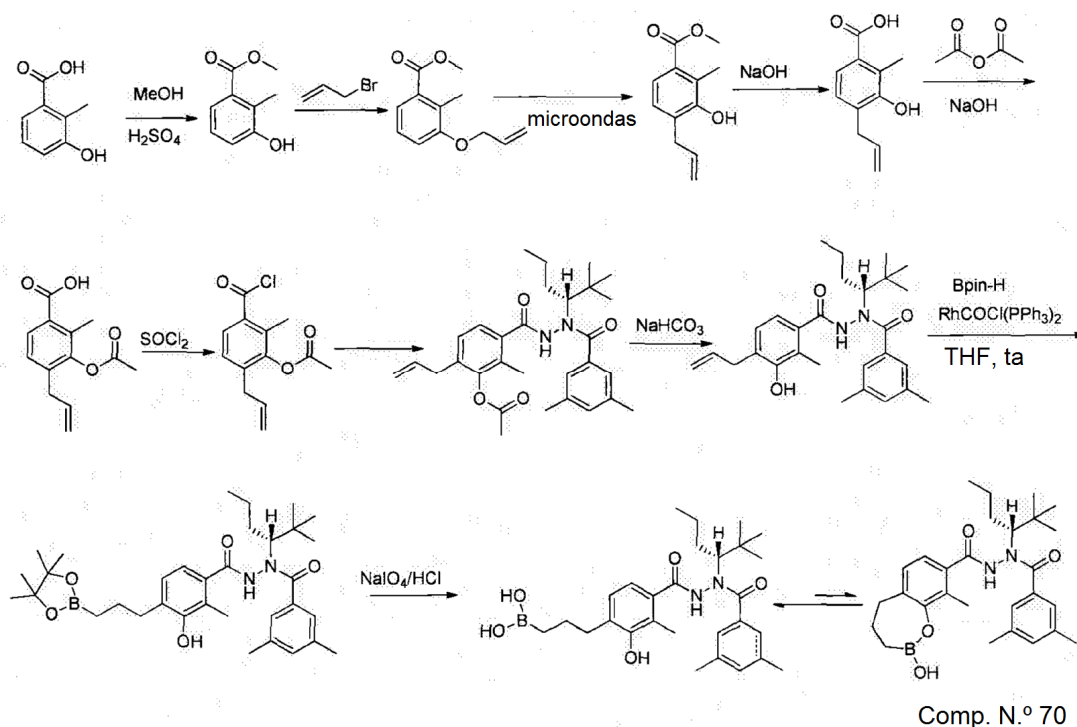
15



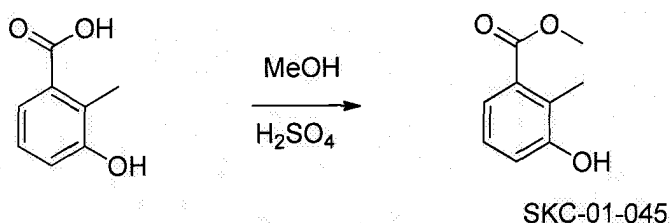
- A una solución agitada del monoB sintetizado anteriormente (SKC-09-041, 0,200 0,56 mmol) en DCM (5 ml) se le añadieron TEA (0,094 ml, 0,67 mmol) y cloruro de 3,5-dimetilbenzoílo (0,095 0,56 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón durante 35 minutos. El análisis por LCMS mostró varios picos, junto con un pico pequeño con la masa de producto esperada y el material de partida sin reaccionar. Se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio y la mezcla en bruto se purificó usando una columna RediSep (C18, 13 ácido fórmico al 0,1% en gradiente de agua/acetonitrilo) y se aisló el Comp. N.º 89 (0,070 rendimiento del 25%). LCMS (M+1) 489,28. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,84 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 7,58 - 7,00 (m, 9H), 6,58 - 6,45 (m, 1H), 5,69 (d, *J* = 33,9 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 2,23 (s, 6H), 1,08 (s, 9H).
- 20
- 25

## Ejemplo 2

- Síntesis de (*R*)-*N'*-(3,5-dimetilbenzoil)-*N'*-(2,2-dimetilhexan-3-il)-2-hidroxi-9-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*f*][1,2]oxaborepin-8-carbohidrazida (Comp. N.º 70):
- 30



**Etapla 1: Síntesis de 3-hidroxi-2-metilbenzoato de metilo**



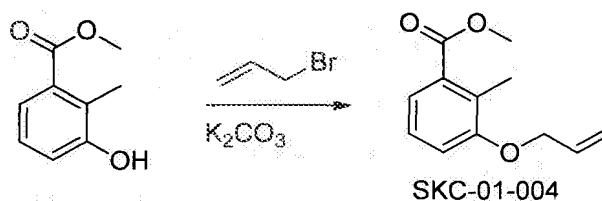
5

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1 l equipado con un condensador y un agitador magnético se añadió ácido 3-hidroxi-2-metil benzoico (15,2 100 mmol) y MeOH anhidro (400 ml). A esto, se le añadieron 7 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche en una atmósfera de argón. El análisis por LCMS mostró la conversión completa en el producto. La mezcla de reacción se recogió y el disolvente se eliminó al vacío. La mezcla en bruto se diluyó con acetato de etilo. Después del tratamiento acuoso y la extracción con acetato de etilo, la mezcla se purificó usando un sistema ISCO (120g de columna de gel de sílice, mezcla de disolvente de hexano:acetato de etilo) para dar el derivado de benzoato de metilo (pico principal, eluido con EtOAc ~12% en hexano) con un rendimiento aislado al 84%. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,57 (dd, *J* = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 7,26 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 8,0, 0,9 Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,62 (s, 3H).

10

15

**Etapla 2: Síntesis de 3-(aliloxi)-2-metilbenzoato de metilo**



20

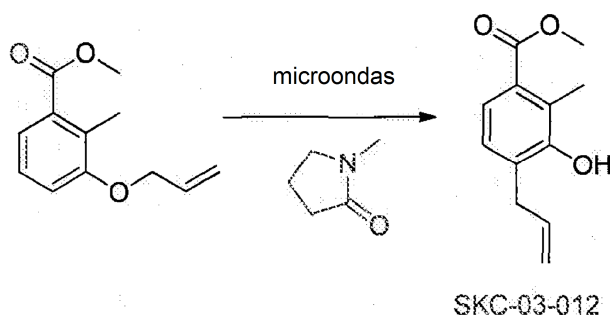
25

A una solución agitada de 3-hidroxi-2-metil benzoato de metilo (30 180,0 mmol) en acetona en un matraz de fondo redondo de 1 l a temperatura ambiente en una atmósfera de argón se le añadió carbonato potásico (42,4 30,6 mmol). A éste se le añadió bromuro de alilo (39,3 28,1 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después del tratamiento acuoso y la extracción con acetato de etilo, el producto en bruto se purificó usando un sistema ISCO (columna de gel de sílice, mezcla de disolvente de hexano:EtOAc) para obtener el producto en forma de un aceite (rendimiento del 89%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,41 (dd, *J* = 7,8, 0,9 Hz, 1H),

7,22 - 7,08 (m, 1H), 6,97 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 6,10-6,03 (m, 1H), 5,43 (dc,  $J = 17,3, 1,7$  Hz, 1H), 5,29 (dc,  $J = 10,6, 1,5$  Hz, 1H), 4,55 (dt,  $J = 5,0, 1,6$  Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).

Etapa 3: Síntesis de 4-alil-3-hidroxi-2-metilbenzoato de metilo

5

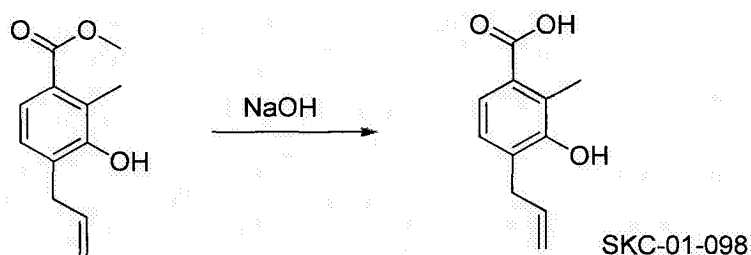


Se disolvió 4-alil-3-hidroxi-2-metilbenzoato de metilo (3,5 16,97 mmol) en 1-metil pirrolidina-2-ona (4 ml) en un vial para microondas, se cerró con un tapón y se sometió a irradiación por microondas (CEM discover) con agitación a 220 °C, presión máxima a 2,07 MPa (300 psi), tiempo de realización 5 min, tiempo de mantenimiento 50 min. Después de enfriar la mezcla en bruto se cargó directamente sobre una columna de gel de sílice (220 g) y se purificó usando un sistema ISCO (mezcla de disolvente de hexano:EtOAc, producto eluido EtOAc ~12% en hexano) para dar 2,1g (pico principal, rendimiento del 60%) del producto SKC-03-012 en forma de un sólido de color amarillo claro.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,40 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,00 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 6,04-5,95 (m, 1H), 5,21-5,16 (m, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,44 - 3,43 (d, 2H), 2,47 (s, 3H).

10

15

Etapa 4: Síntesis de ácido 4-alil-3-hidroxi-2-metilbenzoico



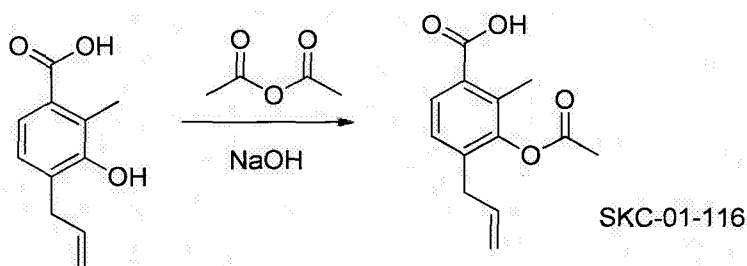
20

A una solución agitada del 4-alil-3-hidroxi-2-metilbenzoato de metilo (6,5 31,6 mmol) en una mezcla de THF:MeOH (relación 3:1, 80 ml) a temperatura ambiente se le añadieron 25,3g (316 mmol) de una solución acuosa al 50% p/p de NaOH, y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 4 h. El análisis por LCMS la mostró como una reacción transparente. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el metanol se retiró en un evaporador rotatorio y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla de reacción en bruto se acidificó con HCl 1 N. Parte del producto se eliminó por precipitación. Se diluyó con agua y se extrajo usando acetato de etilo. Las fracciones orgánicas se recogieron, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó usando un sistema ISCO (columna de sílice de 80 gradiente de hexano/EtOAc. El producto eluyó EtOAc ~30% en hexano, y las fracciones de producto se recogieron y se concentraron.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,58 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,03 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,12 - 5,78 (m, 1H), 5,30 - 5,08 (m, 2H), 3,45 (d,  $J = 6,3$  Hz, 2H), 2,54 (d,  $J = 3,7$  Hz, 3H).

25

30

Etapa 5: Síntesis de ácido 3-acetoxi-4-alil-2-metilbenzoico

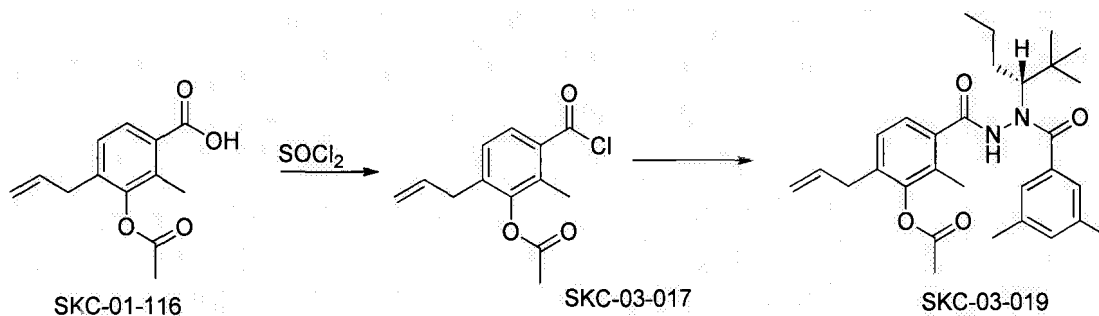


35

Se suspendió ácido 4-alil-3-hidroxi-2-metilbenzoico (2,0 10,4 mmol) en 6 ml de agua en un matraz de fondo redondo de 500 ml, se enfrió en un baño de hielo, y se agitó. Se añadió lentamente una solución acuosa de NaOH (4,2g de

NaOH al 50% en 6 ml de agua). La mezcla se agitó durante pocos minutos hasta que la solución se volvió transparente. Se añadió gota a gota anhídrido acético se añadió hasta obtener un pH 6, para entonces la mezcla de reacción se volvió una suspensión espesa con un color de color blanquecino. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se volvió una suspensión de color blanco espesa. El pH se ajustó a 2 con HCl conc. Se formó un precipitado, y se filtró al vacío y se secó. El producto secado combinado se disolvió en DCM y se purificó en un sistema ISCO usando una columna de sílice de 40g y gradiente de disolvente de hexano/EtOAc. El producto se eluyó EtOAc ~30% en hexano, y las fracciones se recogieron y se secaron al vacío para dar (2,4 98%) SKC-01-116.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,0 (s a, 1H), 7,92 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,18 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 6,03 - 5,67 (m, 1H), 5,26 - 4,89 (m, 2H), 3,31 (d,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

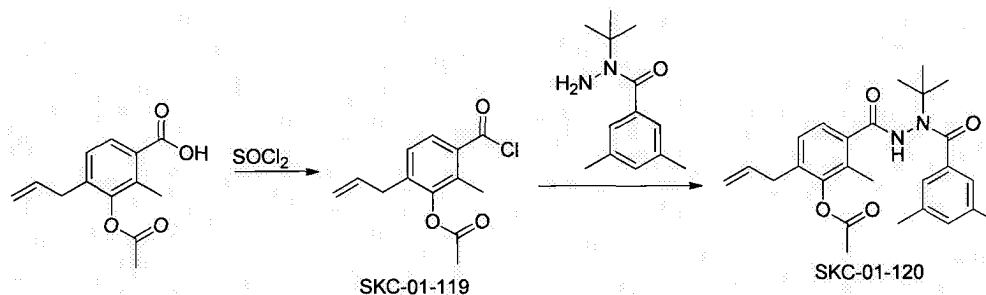
Etapa 6: Síntesis de acetato de (R)-6-alil-3-(2-(3,5-dimetilbenzoil)-2-(2,2-dimetilhexan-3-il)hidrazinacarbonil)-2-metilfenilo



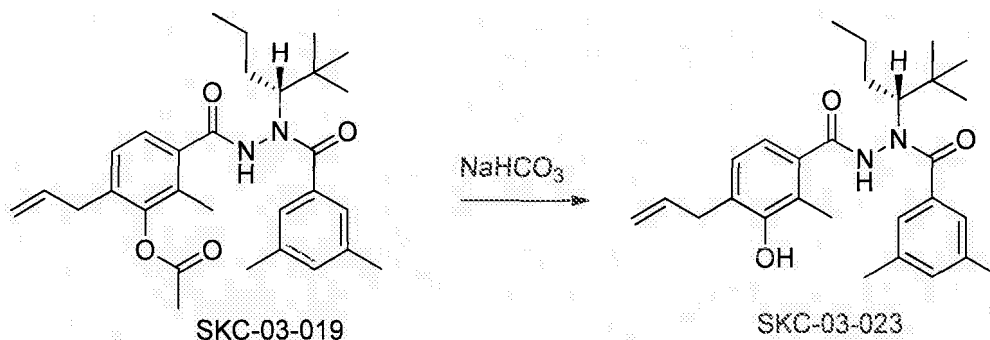
A una solución de ácido 3-acetoxi-4-alil-2-metilbenzoico (1,5 6,40 mmol) en un matraz de fondo redondo de 250 ml cerrado con un tubo de secado se le añadió DCM anhidro (10 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. A esto se le añadió un exceso de cloruro de tionilo (2 ml) y una gota de DMF anhidra, y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El exceso de cloruro de tionilo se retiró al vacío a 40 °C en un baño de agua después de enfriar el purgador con hielo seco. Se añadió DCM anhidro y se eliminó al vacío para secar el producto. Éste se usó tal cual para la siguiente etapa.

El cloruro de ácido anterior (1,55 6,15 mmol) se disolvió en DCM anhidro (6 ml) y se añadió a una solución agitada de (R)-N-(2,2-dimetilhexan-3-il)-3,5-dimetilbenzohidrazida previamente sintetizada (1,7 6,15 mmol, 95% de e.e.) en 6 ml de DCM anhidro a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. Se añadió trietilamina anhidra (0,86 ml, 6,15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El análisis por LCMS mostró un pico principal con la masa de producto esperada. La mezcla en bruto se adsorbió sobre sílice y se secó al vacío. El polvo seco se cargó en un cartucho y se purificó usando un sistema ISCO (columna de sílice de 40 gradiente de hexano/EtOAc). El producto eluyó EtOAc ~20% en hexano, y las fracciones de producto se recogieron y se concentraron para dar SKC-03-019 (2,8 93%). Éste se usó tal cual para la etapa de desacetilación.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,38 (d,  $J = 63,8$  Hz, 1H), 7,22 - 6,93 (m, 4H), 6,72 (dd,  $J = 45,7, 7,8$  Hz, 1H), 6,02 - 5,60 (m, 1H), 5,25 - 4,91 (m, 2H), 4,45 (dd,  $J = 67,4, 10,2$  Hz, 1H), 3,19 (d,  $J = 6,7$  Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 1,99 (s, 6H), 1,15-1,41 (m, 5H), 1,04 (s, 9H), 0,88 - 0,79 (m, 3H).

De manera similar, la reacción a continuación se realizó usando el cloruro de ácido (400 mg, 1,58 mmol), N-(terc-butil)-3,5-dimetilbenzohidrazida (291 mg, 1,32 mmol), TEA (0,184 ml, 1,32 mmol) en éter anhidro (25 ml). El análisis por LCMS mostró el pico principal con la masa de producto esperada, y la mezcla en bruto se purificó usando un sistema ISCO (columna de sílice de 24 gradiente de hexano/EtOAc). El producto se eluyó con EtOAc ~35% en hexano. Las fracciones de producto se recogieron y se secaron al vacío para dar SKC-01-120 (260 mg, 45%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,64 (s, 1H), 7,06 (s, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,93 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 5,93 - 5,66 (m, 1H), 5,14 - 4,96 (m, 2H), 3,20 (d,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 2,29 (d,  $J = 12,3$  Hz, 9H), 1,81 (s a, 3H), 1,58 (s, 9H).



Etapa 7: Síntesis de (R)-4-alil-N'-(3,5-dimetilbenzoil)-N'(2,2-dimetilhexan-3-il)-3-hidroxi-2-metilbenzohidrazida



5 Se disolvió SKC-03-019 (2,7 5,48 mmol) en una mezcla de MeOH:H<sub>2</sub>O (relación 3:1, 40 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml. A esto, se añadió un exceso de bicarbonato sódico (6,91 82 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 60 °C. El análisis por LCMS mostró un pico único con la masa de producto esperada. La mezcla de reacción se enfrió y el MeOH se eliminó en un evaporador rotatorio al vacío. Después del tratamiento acuoso y la extracción con acetato de etilo, las fracciones orgánicas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron. La mezcla en bruto se disolvió en DCM, se adsorbió sobre sílice, y se secó hasta que se hizo de flujo libre. Esto se cargó sobre un cartucho y se purificó usando un sistema ISCO (columna de gel de sílice de 40 gradiente de hexano/EtOAc). El producto se eluyó con EtOAc al 30% en hexano, y las fracciones se recogieron y se secaron al vacío para dar 2,2g (89%) de SKC-03-023. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,17 (d, J = 65,5 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,10-7,03 (m, 3H), 6,87 - 6,84 (m, 1H), 6,24-6,23 (m, 1H), 5,90-5,83 (m, 1H), 5,20 - 4,87 (m, 2H), 4,52-4,42 (m, 1H), 3,64-3,60 (m, 2H), 2,24 (d, J = 4,7 Hz, 6H), 1,61-1,78 (m, 4H), 1,41 (s a, 3H), 1,03 (d, J = 7,2 Hz, 9H), 0,85 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

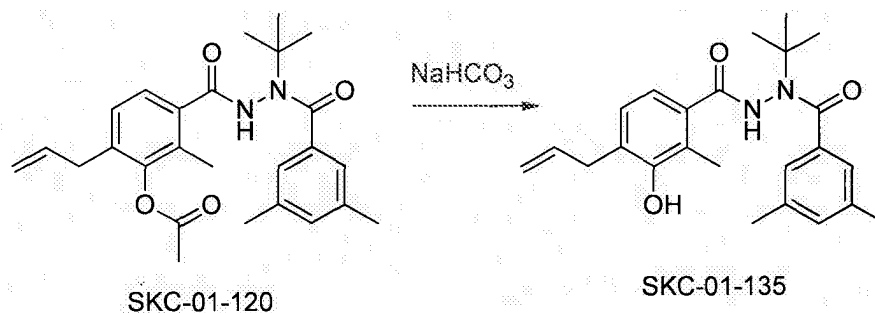
10

15

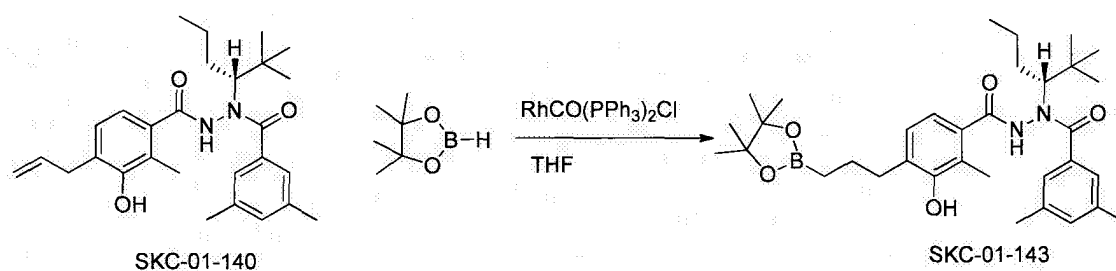
De manera similar, la siguiente reacción se realizó usando SKC-01-120 (710 mg, 1,63 mmol) y bicarbonato sódico (1,37 16,26 mmol) en una mezcla de MeOH:H<sub>2</sub>O (relación 3:1, 12 ml), y se agitó la mezcla a 45 °C durante una noche. Después del tratamiento y la extracción acuosa con EtOAc, la mezcla en bruto se purificó usando un sistema ISCO (columna de sílice de 24 gradiente de hexano/EtOAc). El producto se eluyó con EtOAc ~38% en hexano para dar SKC-01-135 (320 mg, 50%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>+ DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,49 (s, 1H), 6,49 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 6,36 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,17 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 5,82 - 5,48 (m, 1H), 5,3 8 - 5,11 (m, 1H), 5,40 - 5,15 (m, 1H), 4,53 - 4,15 (m, 2H), 3,57 - 3,09 (m, 1H), 2,72 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 1,66 (s, 6H), 1,25 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,95 (dd, J = 8,7, 6,9 Hz, 9H).

20

25



30 Etapa 8: Síntesis de (R)-N'-(3,5-dimetilbenzoi)-N'-(2,2-dimetilhexan-3-il)-3-hidroxi-2-metil-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil benzohidrazida



Un matraz de fondo redondo de dos bocas de 100 ml secado a la estufa se equipó con una barra de agitación



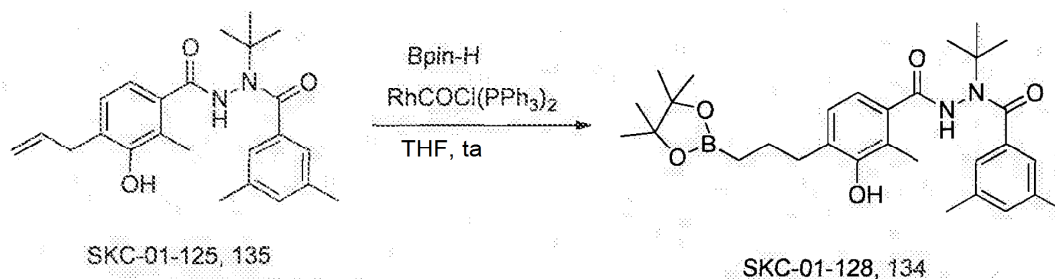
magnética recubierta de teflon, y dos tapones de caucho con uno de los septos con una aguja conectada a un colector de argón/vacío. Este matraz de fondo redondo lavado abundantemente con argón se cargó con SKC-01-140 (510 mg, 1,13 mmol), THF anhidro (5 ml) y catalizador de Wilkinson modificado (40 mg, 0,057 mmol). Después de tres ciclos de purga de vacío/argón, la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que todos los reactivos se

5 disolvieron (<2 min). A esta mezcla de reacción transparente agitada se le añadió 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Bpin-H) (0,494 ml, 3,40 mmol) mediante una jeringa, seguido de otra purga de argón/vacío/argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El color de la mezcla de reacción cambió de una solución de color amarillo claro a pardo oscuro. Después de durante una noche de agitación, el análisis por LCMS

10 mostró la conversión completa en el producto. La mezcla de reacción se inactivó añadiendo cuidadosamente unas pocas gotas de agua (<1 ml) y MeOH (5 ml) y el estaba al vacío en un evaporador rotatorio. El producto en bruto seco se disolvió en DCM y se adsorbió sobre sílice, y se secó al vacío. Una vez que fluía libremente, se cargó en un cartucho vacío y se purificó usando un sistema ISCO (columna de sílice de 12 gradiente de hexano/EtOAc). Las fracciones de producto se recogieron (en EtOAc al 10%/hexano) y se secaron al vacío (630 mg, rendimiento del 96%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,16 (d, J = 64,4 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,83 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,42 - 6,16 (m, 1H), 4,62 - 4,24 (m, 1H), 2,25 (d, J = 4,5 Hz, 5H), 2,00 (s, 6H), 1,60 (s, 2H), 1,55 - 1,38 (m, 4H), 1,17 (s, 9H), 1,08 (s, 9H), 1,05 - 0,99 (m, 3H), 0,88 - 0,78 (m, 2H).

15

Usando el mismo procedimiento como se ha descrito anteriormente, se realizó la siguiente reacción.



20

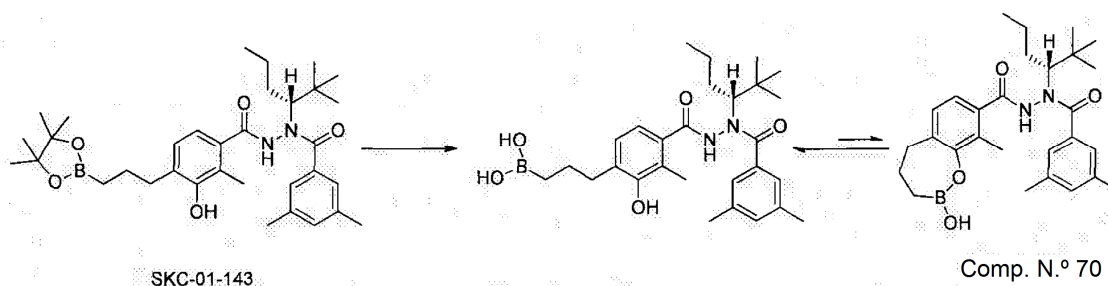
Un matraz de fondo redondo de dos bocas de 100 ml secado a la estufa se equipó con una barra de agitación magnética recubierta de teflon, y dos tapones de caucho con uno de los septos con una aguja conectada a un colector de argón/vacío. Este matraz de fondo redondo lavado abundantemente con argón se cargó con 4-alil-3-

25 hidroxil-DAH (320 mg, 0,811 mmol), catalizador de Wilkinson modificado (28 mg, 0,041 mmol) y THF anhidro (5 ml). Después de tres ciclos de purga de vacío/argón, la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que todos los reactivos se disolvieron (<2 min). A esta mezcla de reacción transparente agitada se le añadió 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Bpin-H) (0,354 ml, 2,43 mmol) mediante una jeringa, seguido de otra purga de argón/vacío/argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de agitar

30 durante una noche, el análisis por LCMS mostró la conversión completa en el producto. La mezcla de reacción se inactivó añadiendo cuidadosamente unas pocas gotas de agua (<1 ml) y MeOH (5 ml) y el disolvente se eliminó al vacío en un evaporador rotatorio. El producto en bruto seco se disolvió en DCM y se adsorbió sobre sílice, y se secó al vacío. Una vez que fluía libremente, se cargó en un cartucho vacío y se purificó usando un sistema ISCO (columna de sílice de 12 gradiente de hexano/EtOAc). El producto se eluyó con EtOAc ~30% en hexano. Las fracciones de producto se recogieron y se secaron al vacío (310 mg, rendimiento del 73%). Este experimento se repitió. (SKC-01-128, rendimiento del 63% y SKC-01-134, rendimiento del 73%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,34 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,13 - 6,96 (m, 3H), 6,80 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 2,26 (s, 6H), 1,74 (s, 3H), 1,51 - 1,47 (m, 11H), 1,17 (s, 12H), 1,12 - 1,00 (m, 2H), 0,65 (t, J = 7,9 Hz, 2H).

35

40 Etapa 9: Síntesis del Comp. N.º 70:

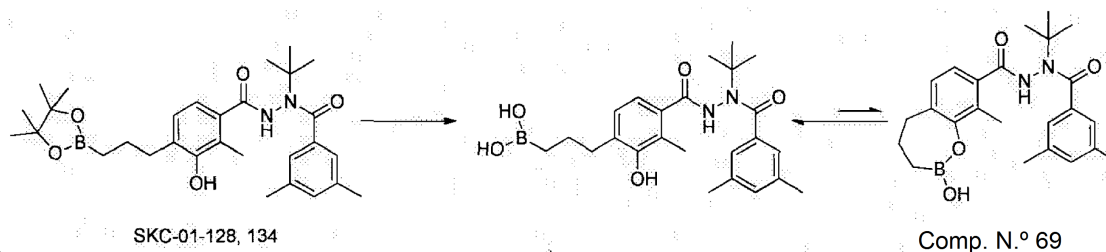


El Bpin-DAH anterior (630 mg, 1,09 mmol) se mezcló con una mezcla de THF:agua (4:1,20 ml) y peryodato sódico (1,4 6,53 mmol) y se añadió una solución 2,0 M de HCl en THF (1,09 ml, 2,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por LCMS mostró un pico principal. El disolvente se eliminó

45

en un evaporador rotatorio, y el residuo se diluyó con EtOAc y se extrajo. Las fracciones orgánicas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se adsorbió sobre alúmina neutra y se purificó usando un sistema ISCO (columna de alúmina neutra de 8 mezcla de disolvente de DCM/MeOH). El producto se eluyó con MeOH ~5% en DCM, se recogió y se secó. El espectro de  $^1\text{H}$  RMN en  $\text{DMSO-d}_6$  mostró una mezcla de al menos tres productos. Se añadió  $\text{D}_2\text{O}$ .  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,23 - 7,00 (m, 3H), 6,98 - 6,79 (m, 1H), 6,55 - 6,17 (m, 1H), 4,72 - 4,17 (m, 1H), 2,30 (s, 6H), 1,91 - 1,69 (m, 2H), 1,72 - 1,31 (m, 9H), 1,08 (s, 9H), 0,94 - 0,83 (m, 3H), 0,67 (t,  $J = 7,8$  Hz, 2H).

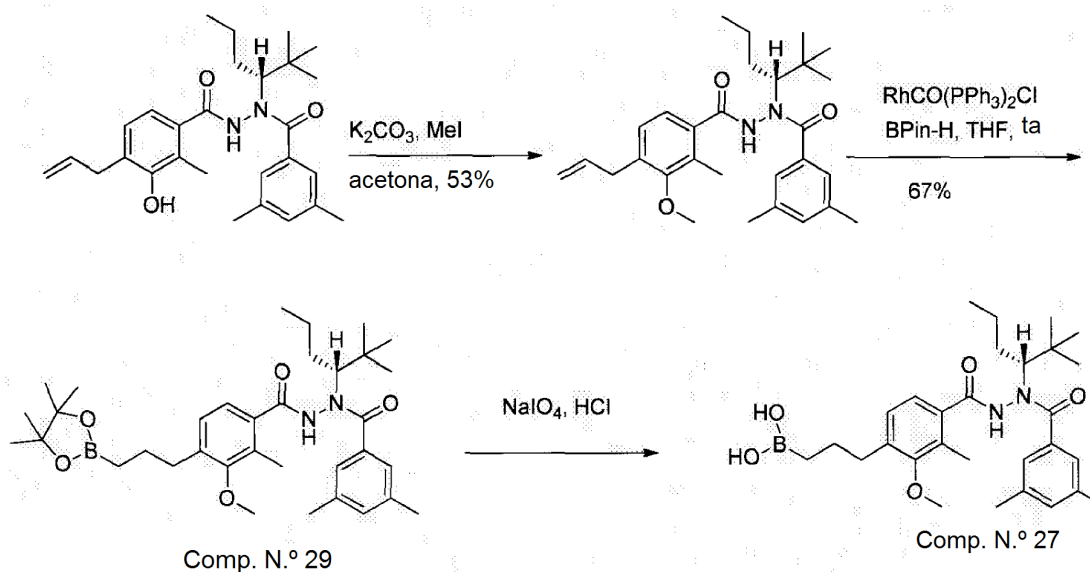
De forma similar, el Comp. N.º 69 se preparó como se indica a continuación:



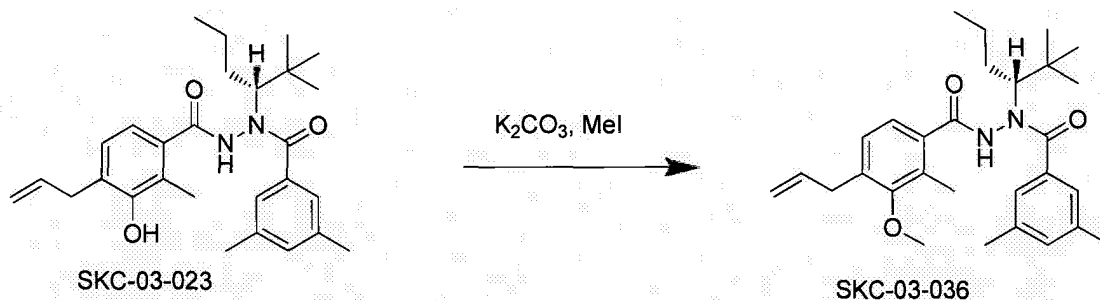
El Bpin-DAH anterior (75 mg, 0,11 mmol) se mezcló con una mezcla de THF:H<sub>2</sub>O (4:1, 10 ml) y peryodato sódico (184 mg, 0,861 mmol) y se añadió una solución 2,0 M de HCl en THF (0,144 ml, 0,287 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El análisis por LCMS mostró un pico individual. El disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio al vacío, y el residuo se diluyó con EtOAc y se extrajo. Las fracciones orgánicas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se adsorbió sobre alúmina neutra y se purificó usando un sistema ISCO (columna de alúmina neutra de 8 mezcla de disolvente de DCM/MeOH). El producto individual se eluyó con MeOH ~5% en DCM, se recogió y se secó. El producto no era soluble en  $\text{CDCl}_3$ , por lo que se disolvió en  $\text{DMSO-d}_6$  para el análisis de  $^1\text{H}$  RMN. El espectro de  $^1\text{H}$  RMN en  $\text{DMSO-d}_6$  mostró una mezcla de al menos tres productos. Se añadieron unas pocas gotas de  $\text{D}_2\text{O}$  para deutero cualquier protón intercambiable.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,01 (s, 3H), 6,87 - 6,72 (m, 1H), 6,13 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 2,47 - 2,37 (m, 2H), 2,22 (s, 6H), 1,72 (s, 3H), 1,47 (d,  $J = 3,5$  Hz, 11H), 0,58 (t,  $J = 7,9$  Hz, 2H).

### 25 Ejemplo 3

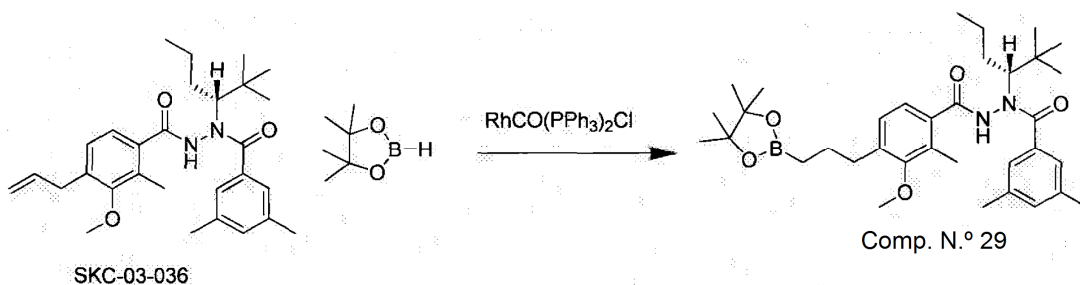
Síntesis de ácido (*R*)-(3-(4-(2-(3,5-dimetilbenzoil)-2-(2,2-dimetilhexan-3-il)hidrazinacarbonil)-2-metoxi-3-metilfenil)propil)borónico (Comp. N.º 27):



Etapa 1: Síntesis de (*R*)-4-*alil*-*N'*-(3,5-dimetilbenzoil)-*N'*(2,2-dimetilhexan-3-il)-3-metoxi-2-metilbenzohidrazida

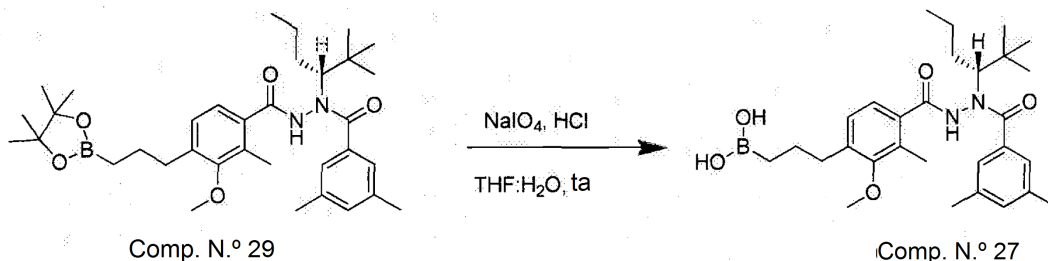


- 5 A una solución de SKC-03-023 (500 mg, 1,11 mmol) en acetona anhidra (5 ml) en un matraz de fondo redondo de 1 boca de 100 ml se equipó con un condensador de reflujo, a temperatura ambiente en una atmósfera de argón se le añadió  $K_2CO_3$  anhidro (169 mg, 1,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 30 min. A ésta, se le añadió Mel (0,104 ml, 1,66 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 50 °C. El análisis por LCMS mostró que era una reacción limpia. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró para eliminar  $K_2CO_3$ . El filtrado se secó al vacío. La mezcla en bruto se adsorbió sobre sílice, se secó para hacerla de flujo libre, se cargó en un cartucho, y se purificó usando un sistema ISCO (columna de sílice de 24 gradiente de hexano/EtOAc). El producto se eluyó con EtOAc ~15% en hexano. Las fracciones de producto se recogieron y se concentraron para dar el producto metilado SKC-03-036 (270 mg, 52%).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,16 - 6,83 (m, 4H), 6,48 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 5,92 (m, 1H), 5,08 (m, 2H), 4,66 (t,  $J = 25,6$  Hz, 1H), 3,663 (s, 3H), 3,38 (d,  $J = 6,5$  Hz, 2H), 2,27 (s, 6H), 1,85-1,76 (m, 4H), 1,54 -1,34 (m, 3H), 1,11 (d,  $J = 19,7$  Hz, 9H), 0,94-0,86 (m, 3H).
- 10
- 15 Etapa 2: Síntesis de (R)-N'-(3,5-dimetilbenzoyl)-N'-(2,2-dimetilhexan-3-il)-3-metoxi-2-metil-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil) benzohidrazida



- 20 Un matraz de fondo redondo de dos bocas de 100 ml secado a la estufa se equipó con una barra de agitación magnética recubierta de teflon, y dos tapones de caucho con uno de los septos con una aguja conectada a un colector de argón/vacío. Este matraz de fondo redondo lavado abundantemente con argón se cargó con 4-alil-3-hidroxi-DAH (SKC-03-036, 270 mg, 0,58 mmol) en THF anhidro (2 ml) y catalizador de Wilkinson modificado (20,08 mg, 0,029 mmol) y se realizaron tres ciclos de purga vacío/argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta
- 25 que todos los reactivos se disolvieron (<2 min). A esta mezcla de reacción transparente agitada se le añadió 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Bpin-H) (0,254 ml, 1,74 mmol) mediante una jeringa, se realizó otra purga de argón/vacío/argón, y la mezcla de reacción se agitó durante 5 h. El color de la mezcla de reacción se volvió de amarillo claro a pardo oscuro. El análisis por LCMS mostró que la reacción se completó en 5 h, pero se dejó en agitación durante una noche. Se añadieron lentamente unas pocas gotas de agua. Una vez desapareció la efervescencia, se añadió MeOH y la mezcla de reacción se concentró. La mezcla en bruto se purificó en un sistema ISCO (columna de sílice de 12 gradiente de hexano/EtOAc). El producto se eluyó con EtOAc al 20%/hexano. La fracción de producto se recogió y se secó al vacío para dar 230 mg (67%) del Comp. N.º 29.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  10,15 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,08 - 6,91 (m, 3H), 6,48 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 4,53-4,28 (m, 1H), 3,55 (d,  $J = 4,2$  Hz, 3H), 2,25 (d,  $J = 4,5$  Hz, 6H), 1,79-1,74 (m, 2H), 1,66 (s, 3H), 1,7 - 1,39 (m, 6H), 1,17 (s, 12H), 1,03 (d,  $J = 5,8$  Hz, 9H), 0,93 (t,  $J = 7,1$  Hz, 1H), 0,85 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 0,69 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H).
- 30
- 35

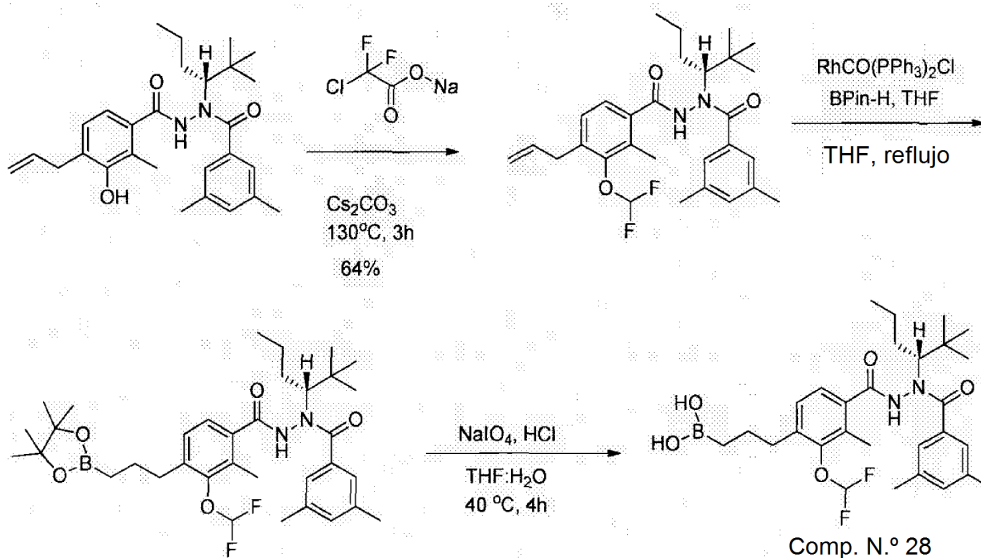
Etapa 3: Síntesis de ácido (R)-(3-(4-(2-(3,5-dimetilbenzoyl)-2-(2,2-dimetilhexan-3-il)hidrazinacarbonil)-2-metoxi-3-metilfenil)propil)borónico (Comp. N.º 27):



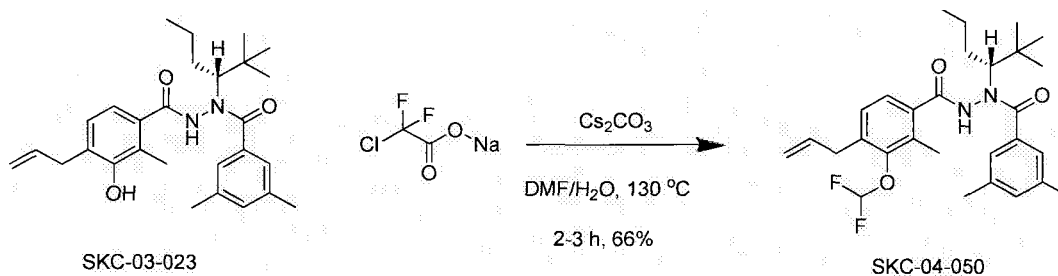
5 A una solución del Comp. N.º 29 (230 mg, 0,388 mmol) en una mezcla THF/agua (relación 4:1, 5 ml) se le añadió peryodato sódico (498 mg, 2,33 mmol) y después HCl 2 M en éter (0,388 ml, 0,776 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante unas pocas horas, se comprobó la LCMS, y la reacción se dejó continuar en agitación durante una noche. La mezcla de reacción se filtró para retirar el sólido, se lavó con DCM, y se secó al vacío. La mezcla de reacción en bruto se adsorbió sobre alúmina neutra y se secó. Una vez en flujo libre, se cargó en un cartucho ISCO y se purificó (columna de alúmina neutra de 24 mezcla de disolvente de MeOH-DCM). El producto se eluyó con MeOH al 2% en DCM para dar 130 mg del Comp. N.º 27 (66%) en >95% de e.e. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,43 - 9,78 (m, 1H), 8,35 - 8,03 (m, 1H), 7,18 - 6,89 (m, 4H), 6,66 - 6,38 (m, 1H), 4,67 - 4,36 (m, 1H), 3,60 - 3,51 (m, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,18 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 2,64 - 2,51 (m, 2H), 2,25 (d, J = 4,3 Hz, 6H), 1,88 - 1,16 (m, 8H), 1,03 (d, J = 5,9 Hz, 9H), 0,89 - 0,80 (m, 3H).

**Ejemplo 4**

15 Síntesis de ácido (R)-(3-(2-difluorometoxi)-4-(2-(3,5-dimetilbenzoil)-2-(252-dimetilhexan-3-il)hidrazinacarbonil)-3-metilfenil)propil)borónico (Comp. N.º 28)



20 Etapa 1: Síntesis de (R)-4-alil-3-(difluorometoxi)-N'-(3,5-dimetilbenzoil)-N'-(2,2-dimetilhexan-3-il)-2-metilbenzohidrazida



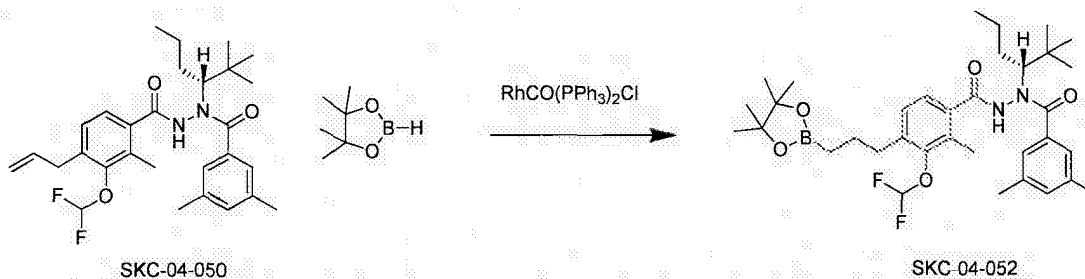
25 El 3-hidroxi-4-alil DAH (2,8 6,21 mmol) se disolvió en una mezcla de DMF/agua (relación 6:1, 11,6 ml) en un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo. A esto, se le añadió carbonato de cesio (4,05 12,43 mmol) y se añadió la sal de difluoroacetato de sodio (1,42 9,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 130 °C

(condensador abierto al aire) durante 2 h 30 min. El análisis por LCMS mostró una conversión del 67% de producto y del 33% del material de partida. Después del tratamiento y la extracción acuosa con EtOAc, el producto en bruto se purificó usando un sistema ISCO (columna de sílice de 24 gradiente de hexano/EtOAc). El producto se eluyó con EtOAc ~18% en hexano y el material de partida se eluyó con EtOAc al 25% en hexano. Las fracciones de producto se recogieron y se secaron para dar 1,13g del producto puro en forma de un sólido incoloro (rendimiento del 64% basándose en el SM en reacción). Se recuperaron 1,2g del material de partida. La estructura del producto se asignó basándose en los datos de LCMS.

5

10

Etapa 2: Síntesis de (R)-3-(difluorometoxi)-N'-(3,5-dimetilbenzoi)-N'-(2,2-dimetilhexan-3-il)-2-metil-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) propil)benzohidrazida



15

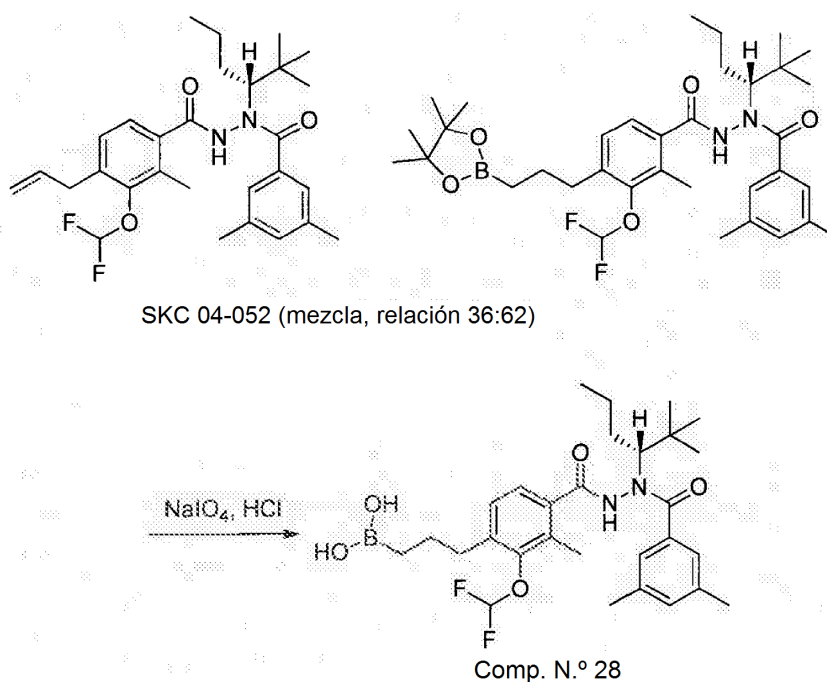
A una solución del 4-aliil-3-(difluorometoxi)-DAH sintetizado anteriormente (600 mg, 1,2 mmol) en THF anhidro (6 ml) en un matraz de fondo redondo de 2 bocas de 100 ml a temperatura ambiente en una atmósfera de argón se le añadió el catalizador (41,4 mg, 0,06 mmol). Después de 3 ciclos de purga de vacío/argón, se añadió Bpin-H (0,523 ml, 3,60 mmol) mediante una jeringa y se realizaron otros 2 ciclos de purga de vacío/argón. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h mientras se calentó a reflujo en una atmósfera de argón. En 20 min, el color de la mezcla de reacción se volvió de color pardo claro. El análisis por LCMS después de 2 h mostró una conversión de ~46% en el producto. La temperatura se redujo a 76 °C y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. El análisis por LCMS mostró dos picos menos polares adicionales junto con el material de partida sin reaccionar y el producto esperado. Después de la reacción, se añadieron 2 ml de MeOH y unas pocas gotas de agua a la mezcla de reacción, los disolventes se eliminaron en un evaporador rotatorio al vacío, y la mezcla en bruto se disolvió en DCM y se adsorbieron sobre sílice. Una vez se secó y fluía libre, se cargó en un cartucho y se purificó usando un sistema ISCO (columna de sílice de 12 gradiente de hexano/EtOAc). 660 mg de la mezcla (eluyendo con EtOAc ~15% en hexano, SM + producto, relación 36:62) se recogió después de la columna ISCO y se usó tal cual para la siguiente etapa.

20

25

30

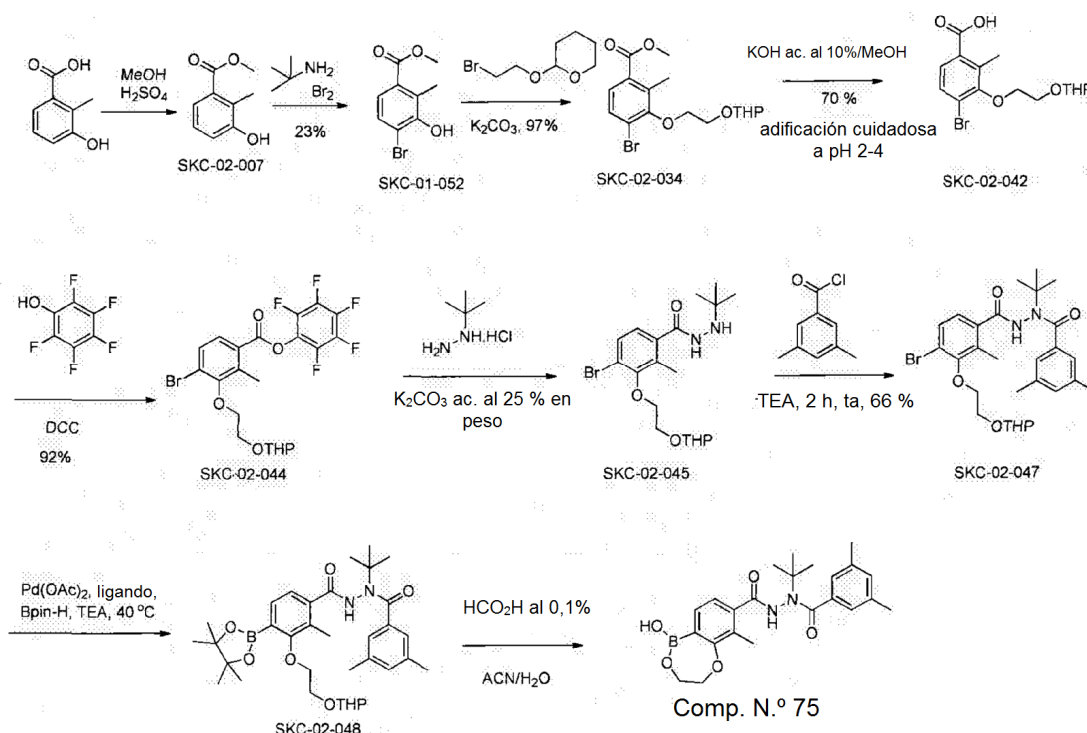
Etapa 3: Síntesis de ácido (R)-3-(2-difluorometoxi)-4-(2-(3,5-dimetilbenzoi)-2-(2,2-dimetilhexan-3-il)hidrazinacarbonil)-3-metilfenil)propil)borónico (Comp. N.º 28):



La mezcla anterior (660 mg) se disolvió en una mezcla de THF:agua (4:1,30 ml) y peryodato sódico (1,35 6,30 mmol) y se añadió HCl 2,0 M en THF (1,05 ml, 2,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 1 h. El análisis por LCMS mostró un pico principal para el producto esperado. La reacción se dejó continuar en agitación a 40 °C durante 30 min más y a temperatura ambiente durante una noche. Después del tratamiento acuoso y la extracción con acetato de etilo, las fracciones orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron. La mezcla en bruto se purificó usando HPLC preparativa para dar el Comp. N.º 28 basado en los datos de LCMS. (> 95% de e.e.).

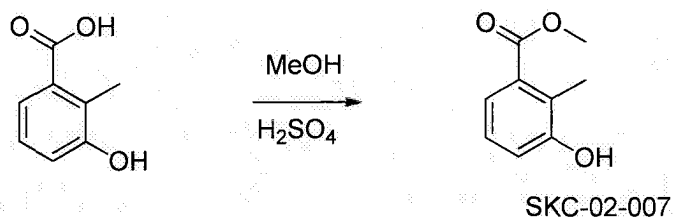
**Ejemplo 5**

Síntesis de *N'*-(*terc*-butil)-*N'*-(3,5-dimetilbenzoi)-1-hidroxi-6-metil-3,4-dihidro-1H-benzo[*c*][1,5,2]dioxaborepin-7-carbohidrazida (Comp. N.º 75):



15

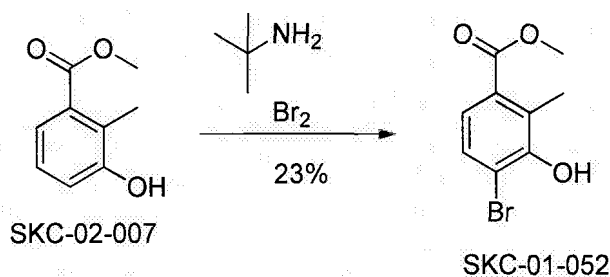
Etapa 1: Síntesis de 3-hidroxi-2-metilbenzoato de metilo



20

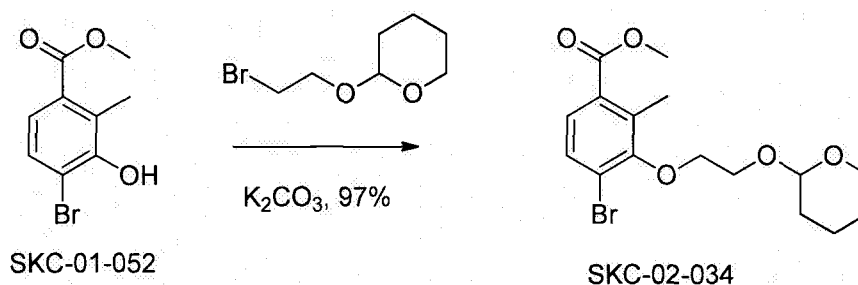
Procedimiento experimental como se describe en el EJEMPLO 1.

Etapa 2: Síntesis de 4-bromo-3-hidroxi-2-metilbenzoato de metilo:



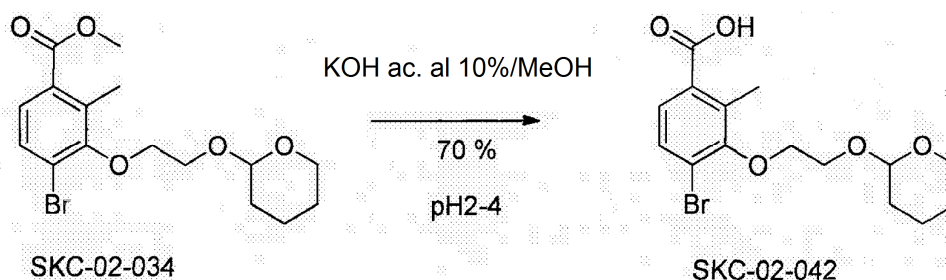
Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml se equipó con dos embudos de goteo. A esto se le añadió una solución de la terc-butil amina (4,4 60,2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (140 ml) y el matraz se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota una solución de bromo (9,6 60,2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 ml) durante 30 minutos desde el embudo de goteo. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h más. Se añadió una solución de 3-hidroxi-2-metil benzoato de metilo (10,0 60,2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) desde el segundo embudo de goteo durante 1 h. (Documento US 2005110979). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El análisis por LCMS mostró 3 picos. El tratamiento acuoso y la extracción con DCM seguido de cromatografía en columna ultrarrápida usando un sistema ISCO (2 x 80g de columna de gel de sílice, mezcla de disolvente hexano/EtOAc) dio el producto (1<sup>er</sup> pico, fracciones 4-5, 3,3 rendimiento del 22%). Los productos secundarios se aislaron y se caracterizaron como derivados de dibromo y 5-bromo. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 7,29-7,21 (dd, 2H), 5,64 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,45(s, 3H).

Etapas 2: Síntesis de 4-bromo-2-metil-3-2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi) etoxi)benzoato de metilo:



A una solución de 4-bromo-3-hidroxi-2-metilbenzoato de metilo (1,0 4,08 mmol) en DMF anhidra (20 ml) en una atmósfera de argón se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (1,12 8,16 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A esta mezcla agitada se le añadió 2-(2-bromoetoxi) tetrahydro-2H-pirano (1,28 6,12 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 4 h. El análisis por LCMS mostró un único pico con la masa de producto esperada. El calentamiento se detuvo y la agitación continuó durante una noche a temperatura ambiente. Después del tratamiento y la extracción acuosa con EtOAc, las fracciones orgánicas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó usando un sistema ISCO (columna de sílice de 40 gradiente de hexano/EtOAc). El producto se eluyó con EtOAc ~10% en hexano. Las fracciones de producto se recogieron y se concentraron para dar 1,48g (rendimiento del 97%) de SKC-02-034. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,53 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,78 (t, J = 3,5 Hz, 1H), 4,22 - 4,03 (m, 3H), 4,07 - 3,76 (m, 5H), 3,60-3,52 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,98 - 1,38 (m, 6H).

Etapas 3: Síntesis de ácido 4-bromo-2-metil-3-2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzoico:

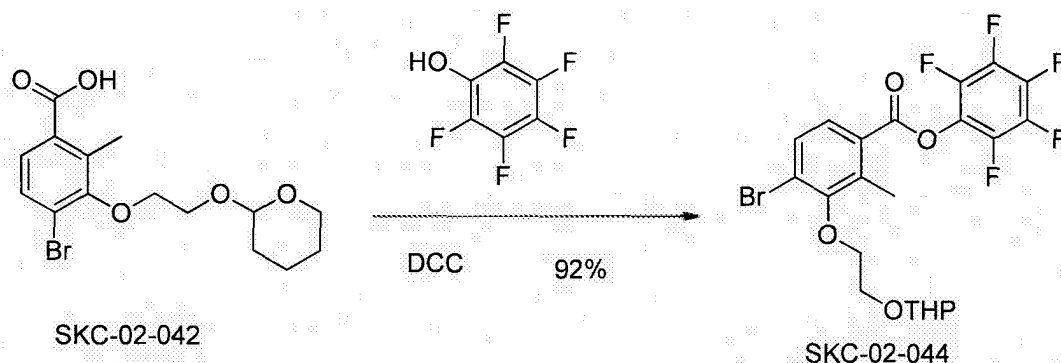


Al éster metílico anterior (330 mg, 0,884 mmol) en 2 ml de MeOH se le añadió KOH acuoso (1,0g de KOH en 10 ml de agua), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. El análisis por LCMS indicó la formación de producto de ~5%. Se añadieron 3 ml de MeOH a la mezcla de reacción, y se calentó a 60 °C. El análisis por LCMS mostró un pico individual. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> saturado a un pH de 9. Se intentó extraer el producto en EtOAc pero permaneció en una fracción acuosa. Se enfrió la mezcla de reacción en un baño de hielo y se añadió lentamente HCl 1 N para hacerla a un pH 4. Se extrajo el producto usando EtOAc y el análisis por LCMS de ambas fracciones mostró casi la misma cantidad del producto. La fracción acuosa se acidificó de nuevo a pH 0-1, El análisis por LCMS mostró un pico adicional (secundario) además del pico principal. Las fracciones orgánicas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó usando un sistema ISCO (columna de 12g de gel de sílice, gradiente de hexano/EtOAc). El producto se eluyó con EtOAc al 25% en hexano para dar 220 mg (rendimiento del 70%) del producto.

El experimento se repitió en una escala de 2,2g en una mezcla de 30 ml de MeOH y 50 ml de KOH acuoso al 10%. La reacción se completó en 6 h a 55 °C. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> saturado, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió lentamente HCl 1 N para hacerla a un pH 3-

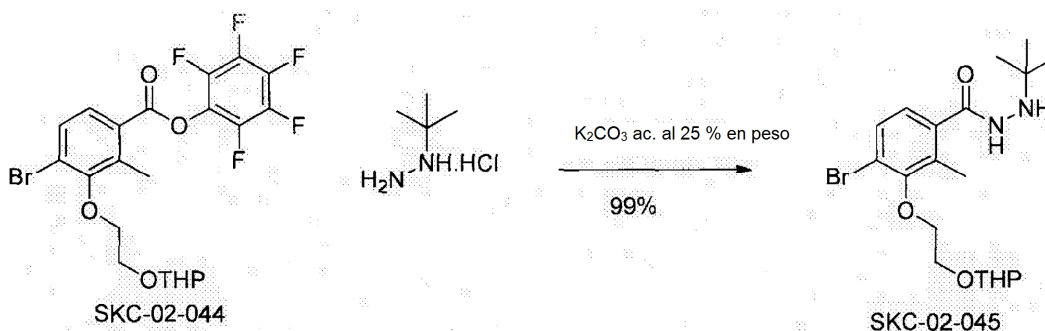
4. Se extrajo usando EtOAc y después se acidificaron las fracciones acuosas de nuevo con HCl 1 N a pH 1-2. Se extrajo una segunda vez. Las fracciones orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron usando un sistema ISCO (columna de 40g de sílice oro, gradiente de hexano/EtOAc). El pico principal se eluyó con EtOAc al 35% en hexano para dar SKC-02-042.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,67 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,48 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 4,77 (t,  $J = 3,5$  Hz, 1H), 4,26 - 4,02 (m, 3H), 3,91-3,80 (m, 2H), 3,69 - 3,40 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,01 - 1,39 (m, 6H).

Etapas 4: Síntesis de 3-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzoato de perfluorofenil-4-bromo-2-metilo



10 El ácido anterior (SKC-02-042, 770 mg, 2,14 mmol) se disolvió en acetato de etilo anhidro (9 ml) en un matraz de fondo redondo de 200 ml en una atmósfera de argón y se agitó a temperatura ambiente. A esto se le añadió pentafluorofenol (434 mg, 2,36 mmol) y DCC 1 M en DCM (2,36 ml, 2,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron 5 ml de agua con agitación durante 10 min más. El precipitado se retiró por filtración. El filtrado se diluyó con EtOAc y agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas se recogieron, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron. La mezcla en bruto se adsorbió sobre sílice y se purificó usando un sistema ISCO (columna de sílice de 12 gradiente de hexano/EtOAc). El producto se eluyó con EtOAc ~8% en hexano. Las fracciones de producto se recogieron y se secaron para dar SKC-02-044 (1,1 rendimiento del 98%).  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7,93 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,74 (t,  $J = 11,3$  Hz, 1H), 4,84 (t,  $J = 3,3$  Hz, 1H), 4,26-4,10 (m, 3H), 4,06-3,87 (m, 2H), 3,72-3,55 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,03-1,70 (m, 6H).

Etapas 5: Síntesis de 4-bromo-N'-(terc-butil)-2-metil-3-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzohidrazida

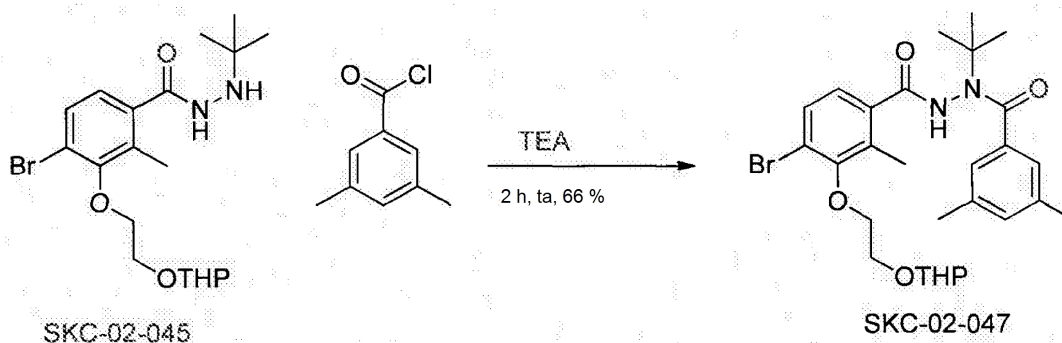


25 Se añadió EtOAc (4 ml) a una solución agitada de una solución acuosa de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (25% en peso, 600 mg  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en 3,4 ml de agua) en un matraz de fondo redondo de 200 ml a temperatura ambiente. A esto se le añadió clorhidrato de terc-butil hidrazina (267 mg, 2,14 mmol) seguido del derivado de Pf éster (750 mg, 1,43 mmol) disuelto en EtOAc (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Para comprobar la LCMS, una pequeña cantidad de la muestra se mezcló con una solución de tampón ligeramente ácido (pH 6,5 de Aldrich) para interrumpir cualquier hidrazina libre sin reaccionar. La mezcla en bruto se diluyó con una solución de tampón (pH 6,5) y se agitó durante pocos minutos. El análisis por LCMS mostró dos picos, el principal con la masa de producto esperada. Después de un tratamiento acuoso normal y extracción con acetato de etilo, las fracciones orgánicas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron. La mezcla en bruto se disolvió de nuevo en DCM, se adsorbió sobre sílice, y se purificó usando un sistema ISCO (columna de sílice de 12 gradiente de hexano/EtOAc). El producto se eluyó con EtOAc ~45% en hexano. Las fracciones de producto se recogieron para dar 490 mg, rendimiento 80% del producto de hidrazida SKC-02-050.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,38 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,96 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,72 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 4,15 - 4,03 (m, 3H), 3,97 - 3,73 (m, 2H), 3,51-3,49 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,91 - 1,44 (m, 6H), 1,13 (s, 9H).

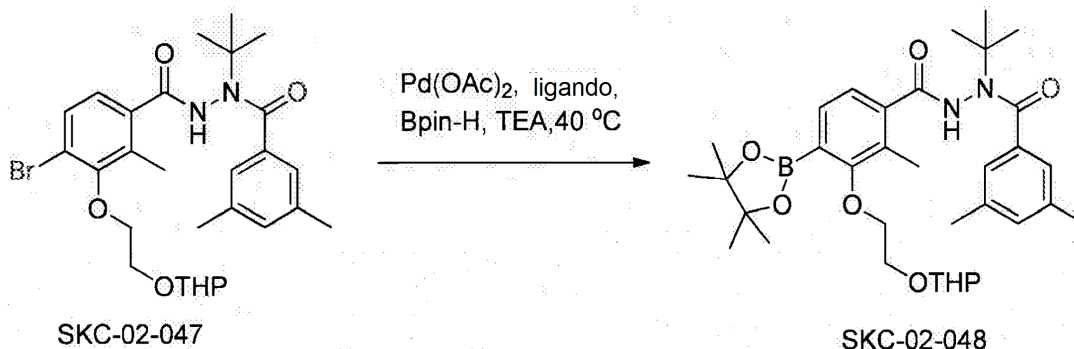
Etapas 6: Síntesis de 4-bromo-N'-(terc-butil)-N'-(3,5-dimetilbenzoi)-2-metil-3-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-



il)oxi)etoxi)benzohidrazida

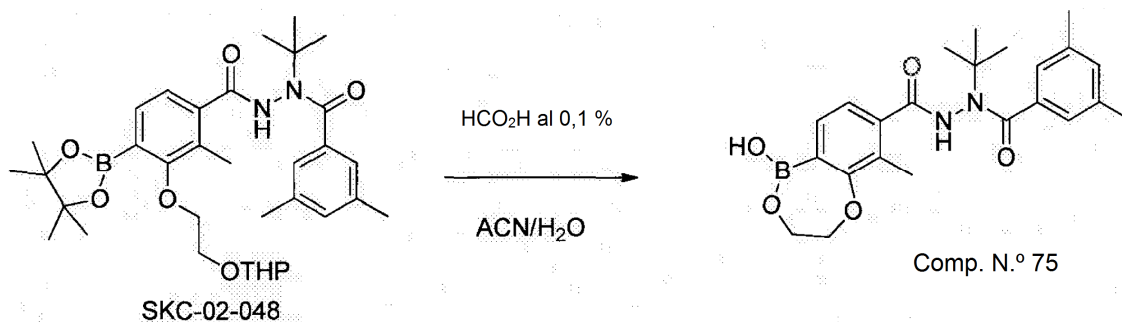


- 5 A una solución agitada del SKC-02-045 (500 mg, 1,16 mmol) en DCM (2 ml) en un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadió cloruro de 3,5-dimetil benzoilo (196 mg, 1,16 mmol). La solución se volvió transparente. A esto, se le añadió gota a gota TEA (0,162 ml, 1,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por LCMS mostró dos picos, el principal mostró la masa de producto esperada. La mezcla en bruto se adsorbió sobre sílice y se purificó usando un sistema ISCO (columna de 12g de gel de sílice, gradiente de hexano/EtOAc). El producto se eluyó con EtOAc ~40% en hexano. Las fracciones de producto se recogieron para dar 560 mg (rendimiento del 86%) del producto sólido SKC-02-047. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,55 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 4,2 Hz, 3H), 6,42 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 4,65 (t, J = 3,1 Hz, 1H), 4,14 - 3,58 (m, 5H), 3,55 - 3,37 (m, 1H), 2,24 (s, 6H), 1,79 (s, 3H), 1,77 - 1,37 (m, 15H).
- 10
- 15 Etapa 7: Síntesis de N'-(terc-butil)-N'-(3,5-dimetilbenzoil)-2-metil-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzohidrazida



- 20 A una solución agitada de la 4-bromo-DAH sintetizada anteriormente (200 mg, 0,36 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (2 ml) en un matraz de fondo redondo de dos bocas de 100 ml a temperatura ambiente en una atmósfera de argón se le añadieron acetato de paladio (II) (4,0 mg, 0,018 mmol), ligando de fosfina (25,0 mg, 0,071 mmol) y trietilamina (0,15 ml, 1,069 mmol). Después de 3 ciclos de purga de vacío/argón, se añadió Bpin-H (0,16 ml, 1,069 mmol) mediante una jeringa seguido de 2 ciclos de purga más de vacío/argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y después se calentó a 40 °C y se agitó durante 4 h. El análisis por LCMS mostró el pico de producto. Después de la reacción, se añadieron 2 ml de MeOH y unas pocas gotas de agua a la mezcla de reacción, y los disolventes se eliminaron en un evaporador rotatorio. La mezcla en bruto se disolvió de nuevo en DCM y se adsorbió sobre sílice. Una vez se secó y fluía libre, se cargó en un cartucho y se purificó usando un sistema ISCO (columna de sílice de 12 gradiente de hexano/EtOAc) para dar 50 mg de SKC-02-048.
- 25
- 30

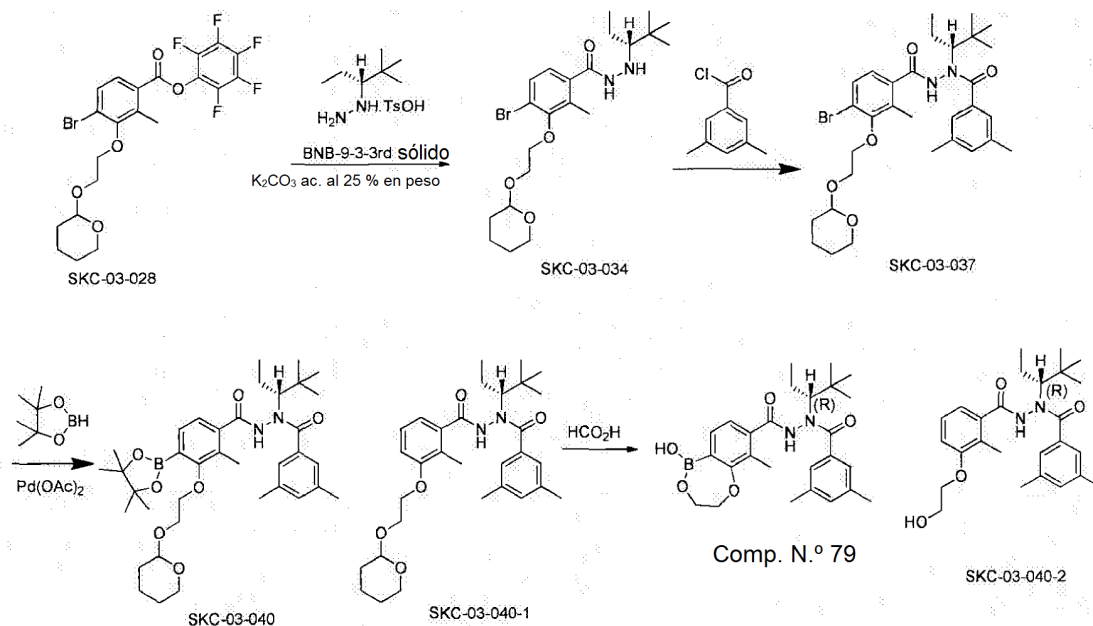
Etapa 8: Síntesis de N'-(terc-butil)-N'-(3,5-dimetilbenzoil)-1-hidroxi-6-metil-3,4-dihidro-1H-benzo[c][1,5,2]dioxaborepin-7-carbohidrazida



5 Se agitaron 50 mg de SKC-02-048 en 2 ml de una mezcla 1:1 de agua/acetonitrilo que contenía ácido fórmico al 0,1% a 40 °C durante una noche, y se comprobó por LCMS. Después de que se completara la reacción, el disolvente se retiró en un evaporador rotatorio al vacío y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa y se liofilizó para dar 17 mg del Comp. N.º 75 como un polvo seco puro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,49 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,04 (s, 3H), 6,19 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,41- 4,18 (m, 2H), 4,16 - 3,96 (m, 2H), 2,25 (s, 6H), 1,70 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

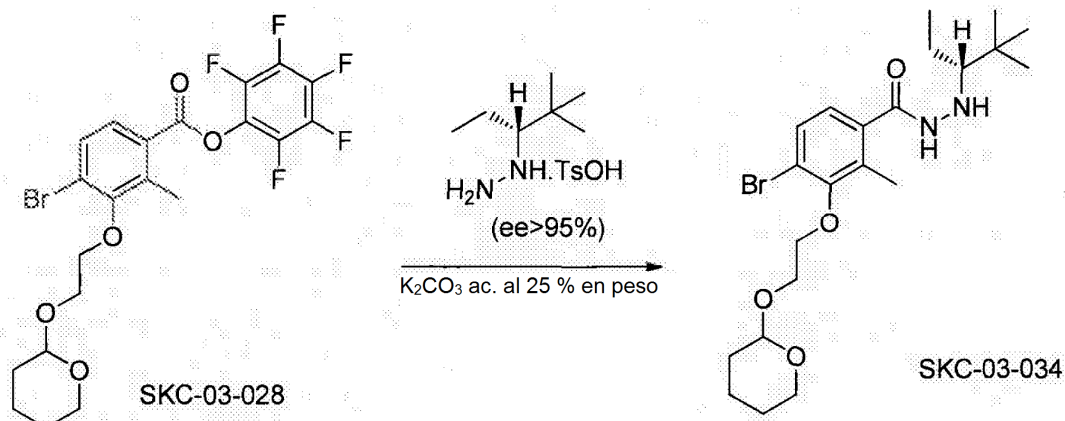
10 **Ejemplo 6**

Síntesis de (R)-N'-(3,5-dimetilbenzoi)-N'-(2,2-dimetilpentan-3-il)-1-hidroxi-6-metil-3,4-dihidro-1H-benzo[c][1,5,2]dioxaborepin-7-carbohidrazida (Comp. N.º 79)



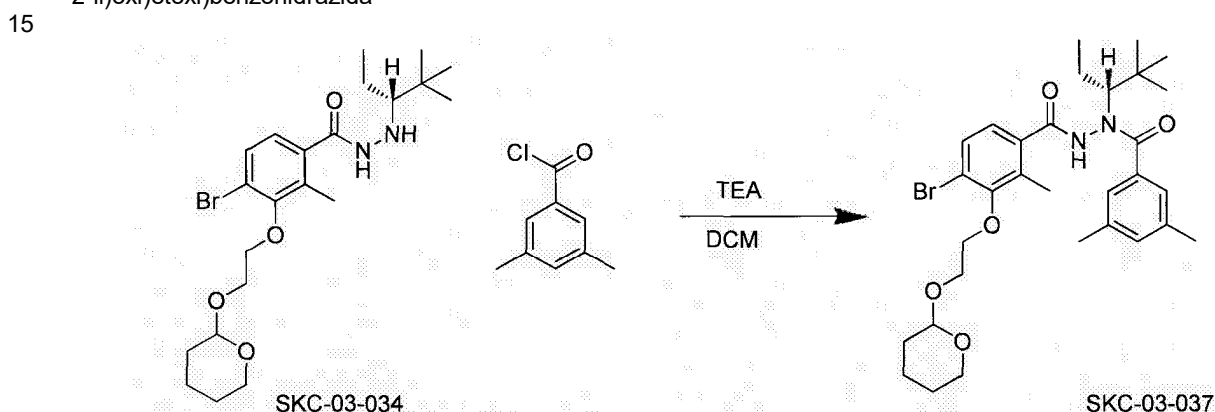
15

Etapa 1: Síntesis de 4-bromo-N'-((R)-2,2-dimetilpentan-3-il)-2-metil-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzohidrazida



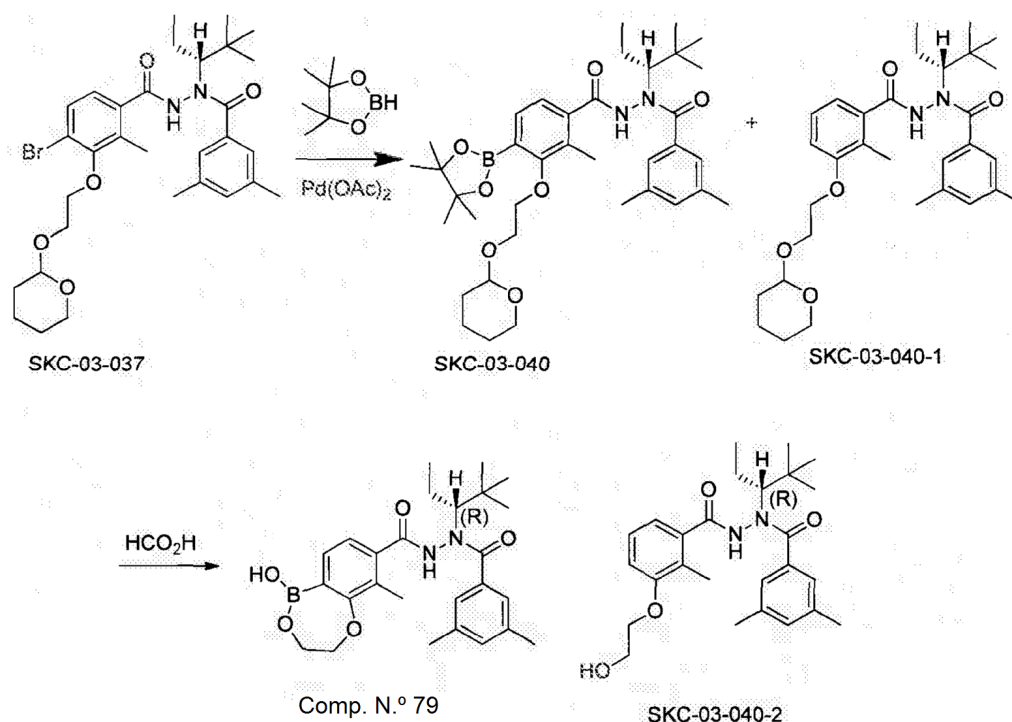
Se añadió EtOAc (6 ml) a una solución agitada de una solución acuosa al 25 % en peso de  $K_2CO_3$  (800 mg  $K_2CO_3$  en 3,2 ml de agua) en un matraz de fondo redondo a temperatura ambiente. A esto se le añadió *tert*-butil hidrazina seguido del compuesto de Pf éster (1,0 1,904 mmol) disuelto en EtOAc. (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por LCMS mostró un pico individual. La mezcla en bruto se diluyó con MeOH, se concentró, se disolvió en DCM, se adsorbió sobre sílice, y se purificó usando un sistema ISCO (columna de gel de sílice de 40 gradiente de hexano/EtOAc). El producto se eluyó con EtOAc ~35% en hexano para dar 610 mg (68%) del producto.  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,66 (s, 1H), 7,52 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H), 6,97 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,70 (t,  $J$  = 3,3 Hz, 1H), 4,06 - 4,01 (m, 2H), 3,97 - 3,89 (m, 1H), 3,84 - 3,70 (m, 2H), 3,51 - 3,40 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,82 - 1,35 (m, 8H), 1,04 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 3H), 0,93 (s, 9H).

Etapa 2: Síntesis de 4-bromo-*N'*-(3,*S*-dimetilbenzoi)-*N'*-((*R*)-2,2-dimetilpentan-3-il)-2-metil-3-(2-((tetrahydro-2H- piran-2-il)oxi)etoxi)benzohidrazida



A una solución de SKC-03-034 (310 mg, 0,658 mmol) en 2 ml de DCM se le añadió el cloruro de ácido (111 mg, 0,658 mmol). La solución se volvió transparente. Se añadió gota a gota TEA (66,5 mg, 0,092 ml), y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se volvió una suspensión espesa incolora, y se agitó durante una noche. El análisis por LCMS mostró un único pico con la masa de producto esperada. La mezcla de reacción se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó usando un sistema ISCO (columna de 12g de gel de sílice, gradiente de hexano/EtOAc). El producto se eluyó con EtOAc ~20% en hexano para dar 380 mg (96%) de SKC-03-037.  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,33 (d,  $J$  = 57,6 Hz, 1H), 7,47 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,06 - 6,97 (m, 2H), 6,62 - 6,41 (m, 1H), 4,70 - 4,60 (m, 1H), 4,33 (dd,  $J$  = 82,0, 10,4 Hz, 1H), 3,99 - 3,82 (m, 3H), 3,82 - 3,71 (m, 1H), 3,71 - 3,58 (m, 1H), 3,52 - 3,34 (m, 1H), 2,24 (d,  $J$  = 4,9 Hz, 6H), 1,83 - 1,28 (m, 11H), 1,12 - 0,99 (m, 12H).

Etapa 3: Síntesis de (*R*)-*N'*-(3,5-dimetilbenzoi)-*N'*-((2,2-dimetilpentan-3-il)-1-hidroxi-6-metil-3,4-dihidro-1H-benzo[c][1,5,2]dioxaborepin-7-carbohidrazida (Comp. N.º 79)

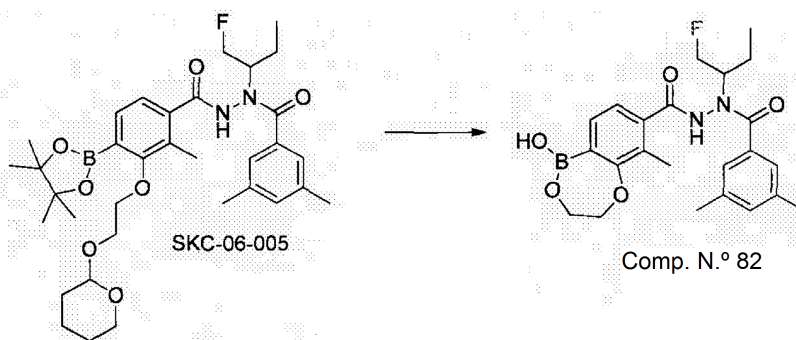


A una solución de SKC-03-037 (380 mg, 0,630 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (3 ml) en un matraz de fondo redondo de dos bocas de 100 ml a temperatura ambiente en una atmósfera de argón se le añadieron acetato de paladio (II) (7,07 mg, 0,031 mmol), ligando de fosfina (44,1 mg, 0,126 mmol) y trietilamina ((0,263 ml, 1,889 mmol). Después de 3 ciclos de purga de vacío/argón, se añadió Bpin-H (0,273 ml, 1,889 mmol) mediante una jeringa seguido de 2 ciclos de purga más de vacío/argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y después se calentó a 40 °C y se agitó durante 4 h. El análisis por LCMS mostró el pico de producto y un pico más polar correspondiente al producto protonado (SKC-03-040-1). Después de la reacción, se añadieron 2 ml de MeOH y unas pocas gotas de agua a la mezcla de reacción y se concentró al vacío. La mezcla en bruto se disolvió de nuevo en DCM y se adsorbió sobre sílice. Una vez se secó y fluía libre, se cargó en un cartucho y se purificó usando un sistema ISCO (columna de sílice de 12 gradiente de hexano/EtOAc). La fracción principal (Comp. N.º 70) se eluyó con EtOAc al 20% en hexano. El segundo pico (sky-03-040-1) se eluyó con EtOAc 25% en hexano. Los dos picos de producto se separaron. <sup>1</sup>H RMN de SKC-03-040 (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,33 (d, J = 58,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 25,0 Hz, 3H), 6,70 - 6,23 (m, 1H), 4,78 - 4,60 (m, 1H), 4,43 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 3,99 - 3,80 (m, 3H), 3,84 - 3,71 (m, 1H), 3,68 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 3,50 - 3,39 (m, 1H), 2,24 (d, J = 4,9 Hz, 6H), 1,80 - 1,34 (m, 8H), 1,09 - 0,92 (m, 24H).

El producto con Bpin (SKC-03-040) obtenido se agitó con 2 ml de una mezcla 1:1 de agua/acetronitrilo que contenía ácido fórmico al 0,1% a 40 °C durante una noche. El análisis por LCMS lo mostró como una reacción limpia. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por HPLC preparativa y se liofilizó para dar el Comp. N.º 79 (83 mg; >95% de e.e.) en forma de un polvo seco.

El producto protonado obtenido de la primera etapa también se agitó con 2 ml de una mezcla 1:1 de agua/acetronitrilo que contenía ácido fórmico al 0,1% a 40 °C durante una noche para dar 41 mg de SKC-03-040-2 (>95% de e.e.) en forma de un polvo seco.

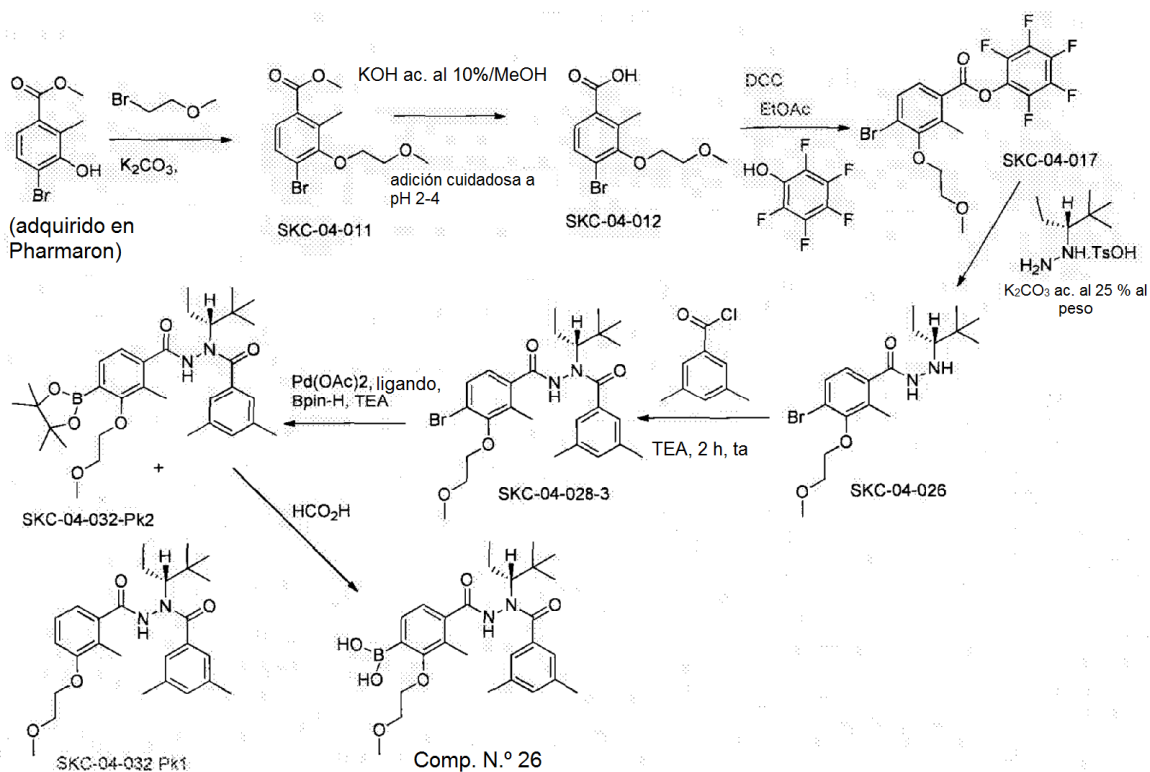
Usando el procedimiento descrito anteriormente, El Comp. N.º 82 se preparó a partir de SKC-06-005:



Comp. N.º 82 LCMS [MH<sup>+</sup>] = 443.

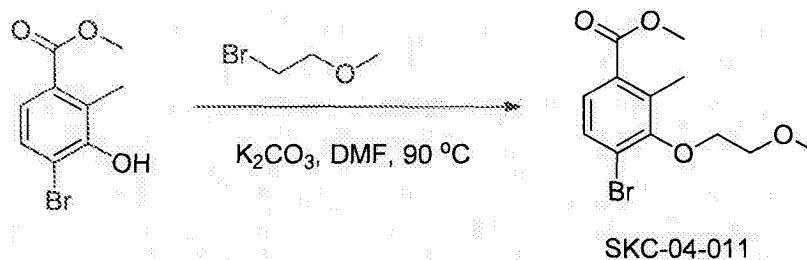
### 5 Ejemplo 7

Síntesis de ácido (*R*)-(4-(2-(3,5-dimetilbenzoi)-2-(2,2-dimetilpentan-3-il) hidrazinacarbonil)-2-(2-metoxietoxi)-3-metilfenil)borónico (Comp. N.º 26):



10

Etapa 1: Síntesis de 4-bromo-3-(2-metoxietoxi)-2-metilbenzoato de metilo



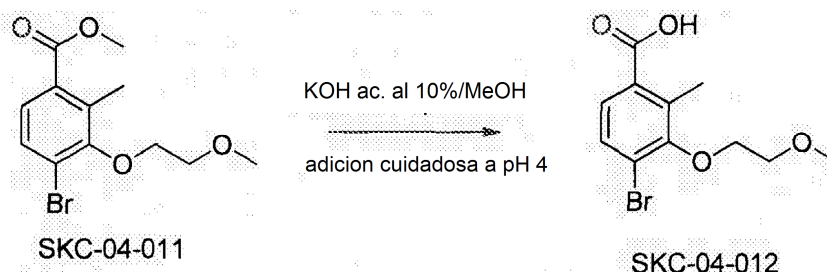
15

Se disolvió 2-metil-3-hidroxil-4-Bromo metil éster (2,0 8,16 mmol) en DMF anhidra (20 ml) en un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo, y se le añadió carbonato potásico anhidro (2,26 16,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de argón durante 15 min. A ésta,

se le añadió 1-bromo-2-metoxietano (1,70 12,24 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante una noche en una atmósfera de argón. El análisis por LCMS mostró un pico individual. La mezcla de reacción se enfrió. Después del tratamiento y la extracción acuosa con EtOAc, las fracciones orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

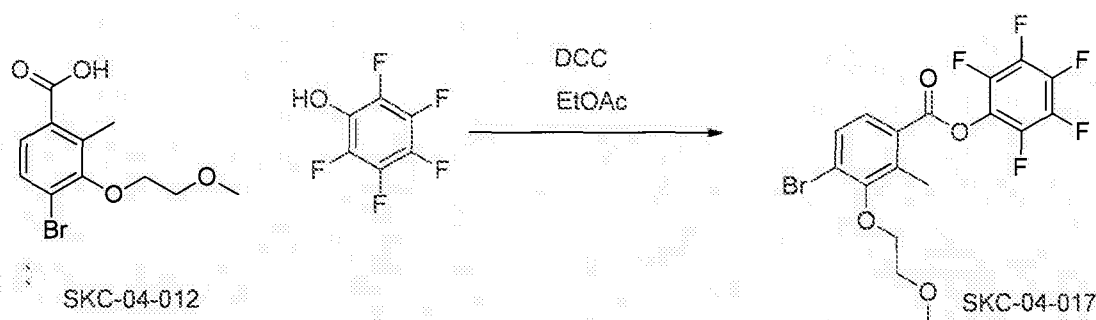
5

Etapa 2: Síntesis de ácido 4-bromo-3-(2-metoxietoxi)-2-metilbenzoico



- 10 A una solución en MeOH (25 ml) del éster metílico anterior SKC-04-011, (en bruto, peso de 3,1 pero calculado para 2,0g de compuesto puro) se le añadieron 50 ml de una solución acuosa al 10% de KOH. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante una noche. El análisis por LCMS mostró que la reacción estaba completa solamente al 75%. La reacción se calentó durante 7 horas más, y después se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El análisis por LCMS mostró un pico individual con la masa de producto esperada. Se eliminó todo el MeOH al vacío.
- 15 La mezcla de reacción acuosa se enfrió en un baño de hielo, se añadió HCl 1 N lentamente a pH 4-5. Un producto de color blanco se eliminó por precipitación. Se filtró y se secó al vacío a 40 °C durante una noche para dar 1,34g (70%) del ácido SKC-04-012 en forma de un polvo incoloro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,15 (s a, 3H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,09 - 3,90 (m, 2H), 3,73 - 3,63 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).

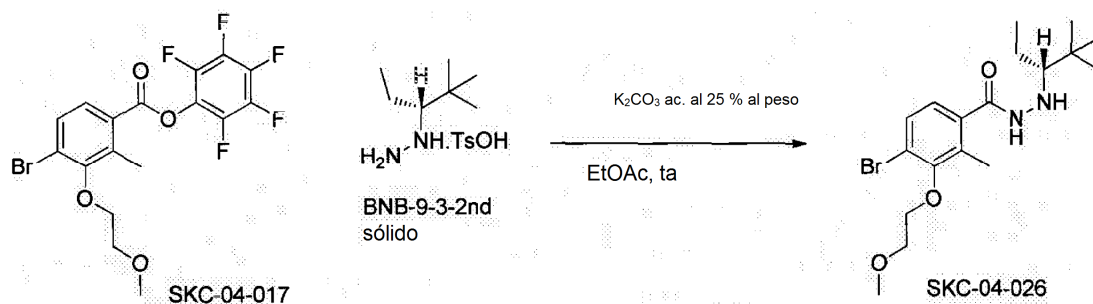
20 Etapa 3: Síntesis de 4-bromo-3-(2-metoxietoxi)-2-metilbenzoato de perfluorofenilo



- 25 Se disolvió ácido 4-Bromo-3-(2-metoxietoxi)-2-metilbenzoico (SKC-04-012, 1,37 4,74 mmol) en EtOAc anhidro (20 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml en una atmósfera de argón y se agitó a temperatura ambiente. A esto se le añadió pentafluorofenol (0,959 5,21 mmol) y DCC 1 M en DCM (5,21 ml, 5,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron 2 ml de agua con agitación durante 10 min más. El precipitado se retiró por filtración. El filtrado se diluyó con EtOAc y se extrajo. Después del tratamiento acuoso, las fracciones orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron. La mezcla en bruto se adsorbió sobre sílice y se purificó usando un sistema ISCO (columna de sílice de 24 gradiente de hexano/EtOAc). Las fracciones de producto se eluyeron con EtOAc al 5% en hexano para dar 1,79g (rendimiento del 83%) del derivado de Pf éster SKC-04-017 en forma de un sólido incoloro.

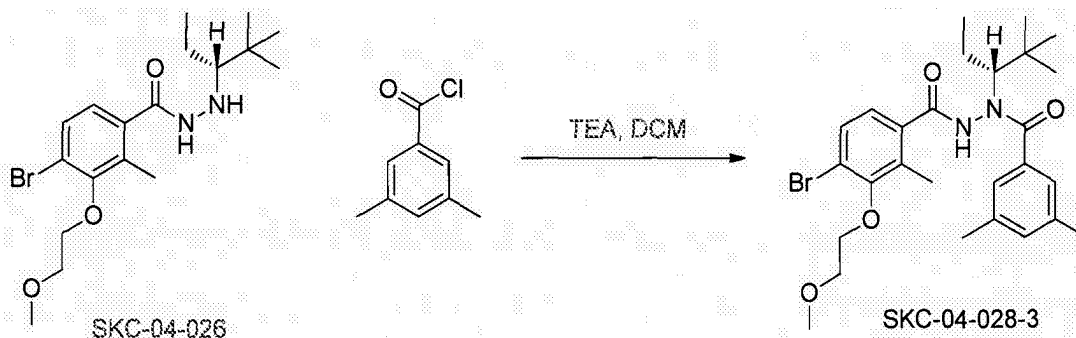
Etapa 4: Síntesis de (R)-4-bromo-N'-(2,2-dimetilpentan-3-il)-3-(2-metoxietoxi)-2-metilbenzohidrazida

35



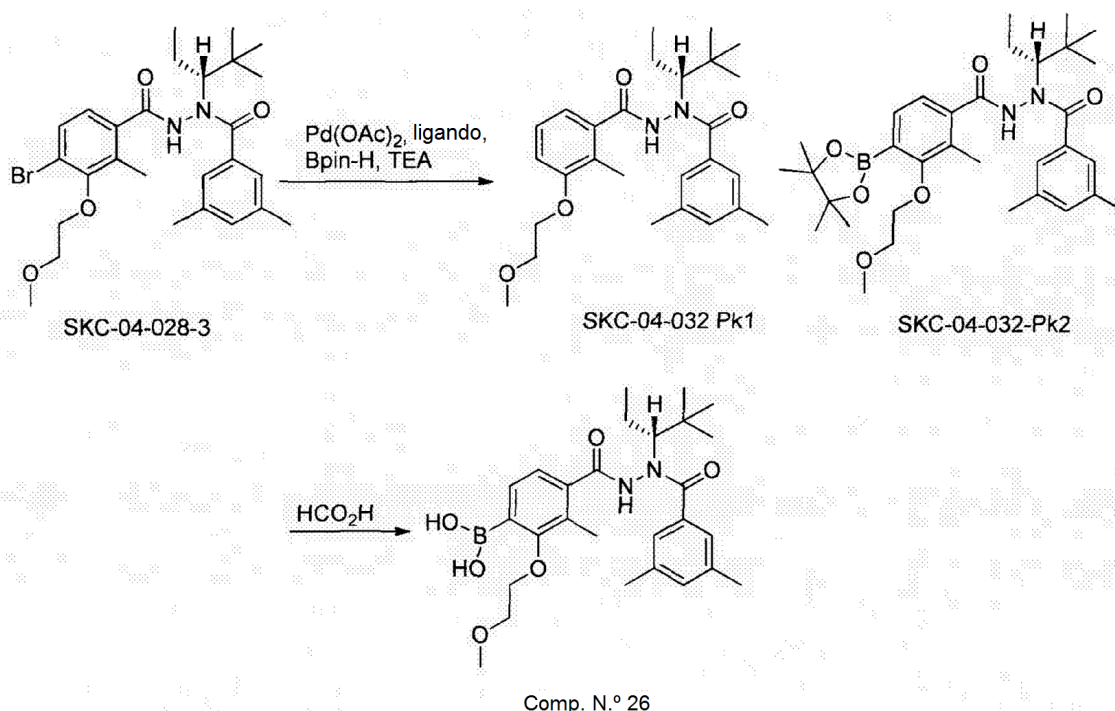
5 Se añadió EtOAc (12 ml) a una solución agitada de una solución acuosa al 25 % en peso de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,63g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en 6,5 ml de agua) en un matraz de fondo redondo a temperatura ambiente. A esto se le añadió sal terc-butil hidrazina (1,784 5,90 mmol) seguido del derivado de Pf éster anterior (1,79 3,93 mmol) disuelto en EtOAc (8 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por LCMS mostró un pico principal con la masa de producto esperada. La mezcla en bruto se diluyó con una solución de tampón ácido (Aldrich, pH 6,5) y se extrajo con EtOAc. Las fracciones orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se disolvió de nuevo en DCM, se adsorbió sobre sílice, y se purificó usando un sistema ISCO (columna de gel de sílice de 40 gradiente de hexano/EtOAc). El producto se eluyó con EtOAc ~30% en hexano mixture para dar 1,6g (99%) de SKC-04-026. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,66 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,84 (dd, J = 6,5, 3,3 Hz, 1H), 4,01 - 3,96 (m, 2H), 3,72 - 3,63 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,38 - 2,31 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,60 - 1,49 (m, 1H), 1,34 - 1,21 (m, 1H), 1,03 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,93 (s, 9H).

15 Etapa 5: Síntesis de (R)-4-bromo-N'-(2,2-dimetilpentan-3-il)-3-(2-metoxietoxi)-2-metilbenzohidrazida



20 A una solución de (R)-4-bromo-N'-(2,2-dimetilpentan-3-il)-3-(2-metoxietoxi)-2-metilbenzohidrazida (SKC-04-026, 750 mg, 1,869 mmol) en DCM anhidro (2 ml) se le añadieron cloruro de 3,5-dimetilbenzoílo (315 mg, 1,869 mmol) y trietilamina (0,260 ml, 1,869 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de argón durante una noche. El análisis por LCMS mostró dos picos principales. La mezcla en bruto se disolvió en DCM t se adsorbió sobre sílice, y se purificó usando un sistema ISCO (columna de gel de sílice de 40 gradiente de hexano/EtOAc). La fracción de producto se eluyó con EtOAc al 30% en hexano para dar SKC-04-028-3. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,57 - 10,08 (m, 1H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,19 - 6,96 (m, 3H), 6,49 (dd, J = 50,2, 8,2 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 82,0, 10,2 Hz, 1H), 3,96 - 3,78 (m, 2H), 3,62 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,25 (s, 6H), 1,78 - 1,29 (m, 5H), 1,12 - 0,92 (m, 12H).

30 Etapa 6: Síntesis de ácido (R)-4-(2-(3,5-dimetilbenzoil)-2-(2,2-dimetilpentan-3-il) hidrazinacarbonil)-2-(2-metoxietoxi)-3-metilfenil)borónico (Comp. N.º 26)

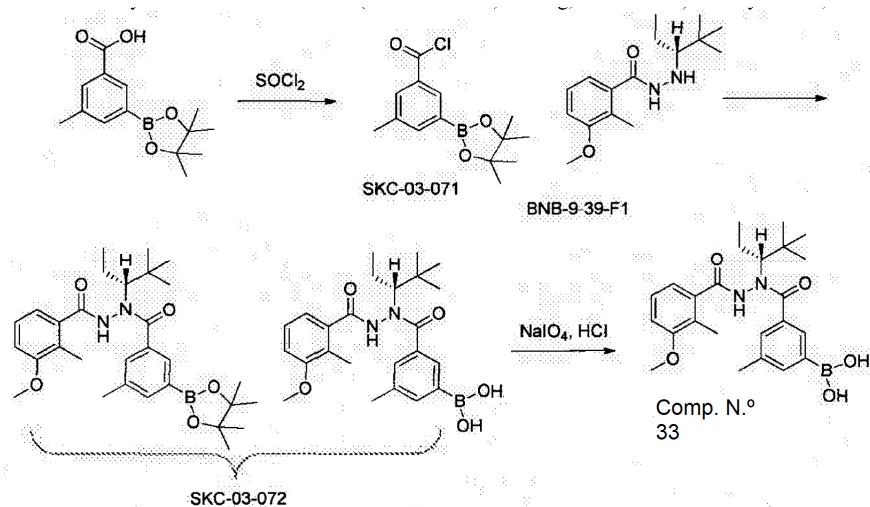


A una solución de la 4-bromo-DAH sintetizada anteriormente (SKC-04-028-3, 400 mg, 0,750 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (4 ml) en un matraz de fondo redondo de dos bocas de 100 ml a temperatura ambiente en una atmósfera de argón se le añadió acetato de paladio (II) (8,42 mg, 0,037 mmol), ligando de fosfina (52,6 mg, 0,150 mmol) y trietilamina (0,314 ml, 2,249 mmol). Después de 3 ciclos de purga de vacío/argón, se añadió Bpin-H (0,327 ml, 2,249 mmol) mediante una jeringa seguido de 2 ciclos de purga más de vacío/argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y después se calentó a 40 °C y se agitó durante una noche. El análisis por LCMS mostró el pico de producto con Bpin y un pico más polar con una masa correspondiente al producto protonado. Después de la reacción, se añadieron 2 ml de MeOH y unas pocas gotas de agua a la mezcla de reacción. Los disolventes se eliminaron en un evaporador rotatorio al vacío y la mezcla en bruto se disolvió de nuevo en DCM y se adsorbieron sobre sílice. Una vez se secó y fluía libre, se cargó en un cartucho y se purificó usando un sistema ISCO (columna de sílice de 24 gradiente de hexano/EtOAc). Los dos productos se eluyeron juntos. Las fracciones se combinaron y se purificaron usando HPLC preparativa. SKC-04-032 Pk1 se aisló (31 mg, > 95% de e.e.). Durante la purificación por HPLC, el producto con Bpin se hidrolizó lentamente en el derivado de ácido borónico. Después de agitar durante una noche en la mezcla de disolvente por HPLC (HCO<sub>2</sub>H al 0,1% en mezcla de agua/ACN, 2 ml) a 40 °C, el material se purificó de nuevo por HPLC prep. para dar el Comp. N.º 26 (9 mg) (>95% de e.e.).

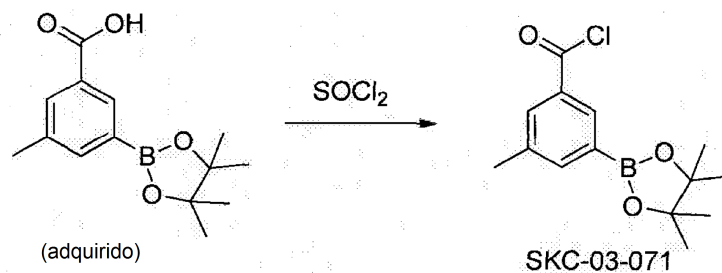
## 20 Ejemplo 8

Síntesis de ácido (R)-(3-(1-(2,2-dimetilpentan-3-il)-2-(3-metoxi-2-metilbenzoi) hidrazinacarbonil)-5-metilfenil)borónico (Comp. N.º 33)





Etap 1: Síntesis de cloruro de 3-metil-5-(4,4,5,5,-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoilo:

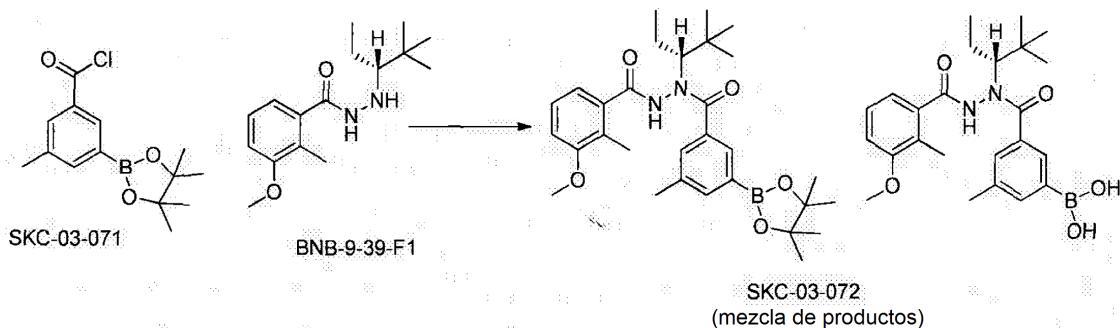


5

Se puso ácido 3-Metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoico (700 mg, 2,67 mmol) en 100 ml de un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación. Se añadió 3,0 ml de cloroformo anhidro al matraz seguido de 2,0 ml de cloruro de tionilo y 1 gota de DMF anhidra. La mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 3 horas y después a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por LCMS de la muestra después de la inactivación de una pequeña cantidad con MeOH mostró que no quedaba ácido. El disolvente y el exceso de cloruro de tionilo se eliminó al vacío para dar SKC-03-071. Se usó SKC-03-071 en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10

15 Etapa 2: Síntesis de (R)-N'-2,2-dimetilpentan-3-il)-3-metoxi-2-metil-N'-(3-metil-5-(4,4,5,5,-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoil)benzohidrazida:



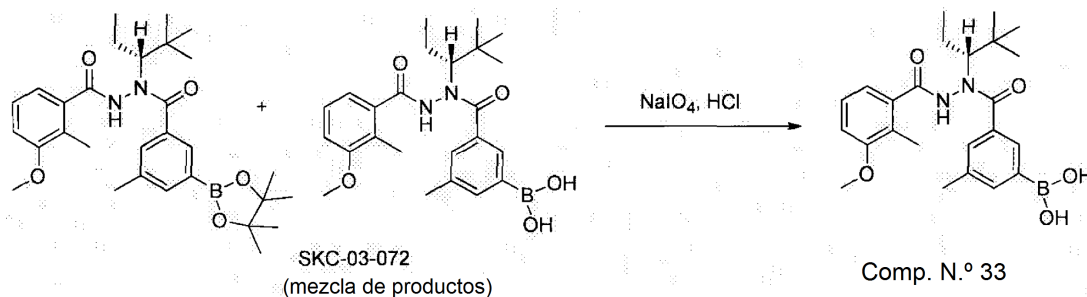
20 El cloruro de ácido anterior (SKC-03-071, 403 mg, 1,437 mmol) se disolvió en DCM anhidro (2 ml) y se añadió a una solución agitada de la (R)-N'-(2,2-dimetilpentan-3-il)-3-metoxi-2-metilbenzohidrazida sintetizada previamente (400 mg, 1,437 mmol, >95% de e.e.) en 3 ml de DCM anhidro a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. Se añadió trietilamina anhidra (0,200 ml, 1,437 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El análisis por LCMS mostró un pico principal con la masa de producto esperada junto con algún otro pico secundario. La mezcla en bruto se adsorbió sobre alúmina neutra y se secó al vacío. El polvo seco se cargó en un cartucho y se purificó usando un sistema ISCO (columna de alúmina neutra de 24 gradiente de hexano/EtOAc). A EtOAc ~15% en hexano, el producto se eluyó junto con el producto de hidrólisis para dar SKC-03-072 (270 mg) en

25

forma de una mezcla. Ésta se usó tal cual para la siguiente etapa de hidrólisis.

Etapa 3: Síntesis de ácido (*R*)-3-(1-(2,2-dimetilpentan-3-il)-2-(3-metoxi-2-metilbenzoil)hidrazinacarbonil)-5-metilfenil)borónico (Comp. N.º 33)

5



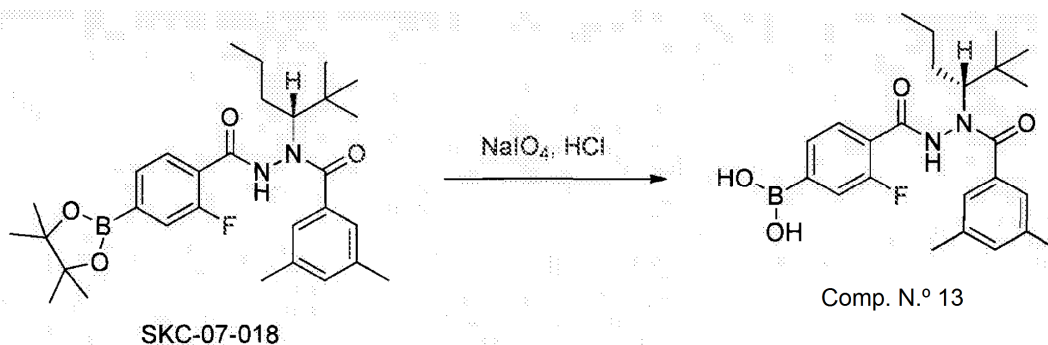
La mezcla anterior, SKC-03-072 (270 mg, 0,517 mmol) se mezcló con una mezcla THF:H<sub>2</sub>O (4:1, 15 ml) y peryodato sódico (221 mg, 1,034 mmol) y se añadió una solución 2,0 M de HCl en THF (1,55 ml, 3,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El análisis por LCMS mostró un pico individual con la masa de pico esperado del ácido borónico. El disolvente se retiró en un evaporador rotatorio al vacío. Después del tratamiento y la extracción acuosa con EtOAc, las fracciones orgánicas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó usando HPLC prep. para dar 32 mg (14%) del Comp. N.º 33. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,51 - 9,87 (m, 1H), 7,99 (s a, 1H), 7,64 (dd, *J* = 20,2, 11,7 Hz, 2H), 7,40 - 7,25 (m, 1H), 7,13 - 7,03 (m, 1H), 6,98 - 6,89 (m, 1H), 6,48 - 6,17 (m, 1H), 4,58 - 4,12 (m, 1H), 3,76 - 3,68 (m, 3H), 2,28 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,49 (d, *J* = 31,9 Hz, 5H), 1,16 - 0,92 (m, 12H).

10

15

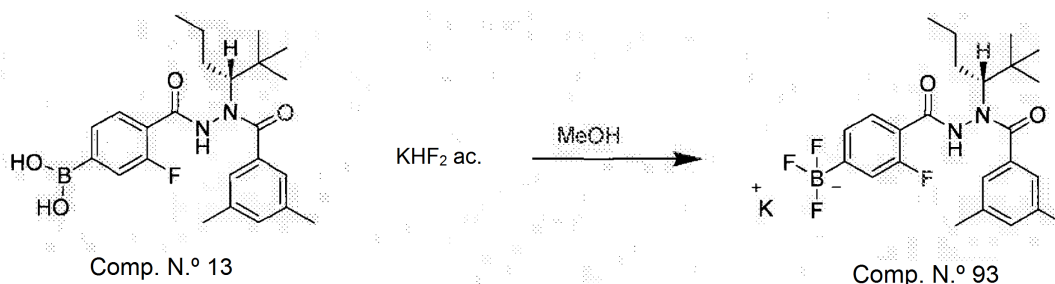
Usando el método descrito anteriormente, el ácido (*R*)-4-(2-(3,5-dimetilbenzoil)-2-(2,2-dimetilhexan-3-il)hidrazinacarbonil)-3-fluorofenil)borónico (Comp. N.º 13) se preparó a partir de SKC-07-018:

20



Comp. N.º 13 LCMS [MH<sup>+</sup>] = 443.

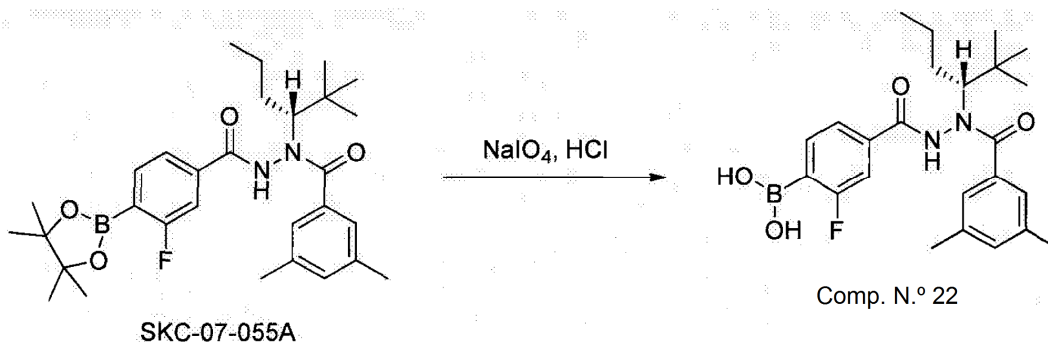
25 El (*R*)-4-(2-(3,5-dimetilbenzoil)-2-(2,2-dimetilhexan-3-il)hidrazina-1-carbonil)-3-fluorofenil)trifluoroborato de potasio (Comp. N.º 93) se preparó a partir del Comp. N.º 13 como se indica a continuación:



30 Una solución de hidrogenofluoruro potásico (1,81 ml, 5,43 mmol, 3,0 M en H<sub>2</sub>O de Aldrich) se añadió a una solución en agitación del Comp. N.º 13 (0,300 0,68 mmol) a temperatura ambiente (J Org. Chem. 77:6384-6393 (2012)). La solución transparente incolora comenzó a precipitar lentamente en 5 minutos y dio como resultado un precipitado de color blanco espeso en 20 min. La mezcla se agitó durante 2,5 h a temperatura ambiente y después se concentró a

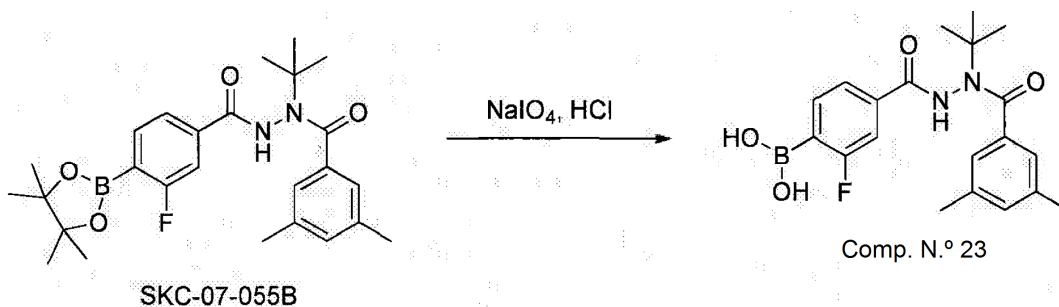
presión reducida para obtener un sólido de color blanco. Se añadió acetona al sólido de color blanco y se filtró a través de un embudo de filtro. El filtrado se concentró a presión reducida en un evaporador rotatorio hasta que se observó una pequeña cantidad de precipitación. Se añadió éter dietílico al sólido de color blanco resultante para provocar la precipitación. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con éter y se secó para obtener la sal borato de color blanco, Comp. N.º 93 (0,276 rendimiento del 81%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,18 (d, *J* = 56,9 Hz, 1H), 7,00-6,92 (m, 5H), 6,52 (dd, *J* = 14,2, 7,1 Hz, 1H), 4,43 (dd, *J* = 58,4, 8,6 Hz, 1H), 2,24 (s, 6H), 1,79 - 1,34 (m, 4H), 1,02 (d, *J* = 3,2 Hz, 9H), 0,88 (dt, *J* = 31,9, 6,9 Hz, 3H).

5 Usando el método descrito anteriormente, el ácido (*R*)-(4-(2-(3,5-dimetilbenzoil)-2-(2,2-dimetilhexan-3-il)hidrazinacarbonil)-2-fluorofenil)borónico (Comp. N.º 22) se preparó a partir de SKC-07-055A:

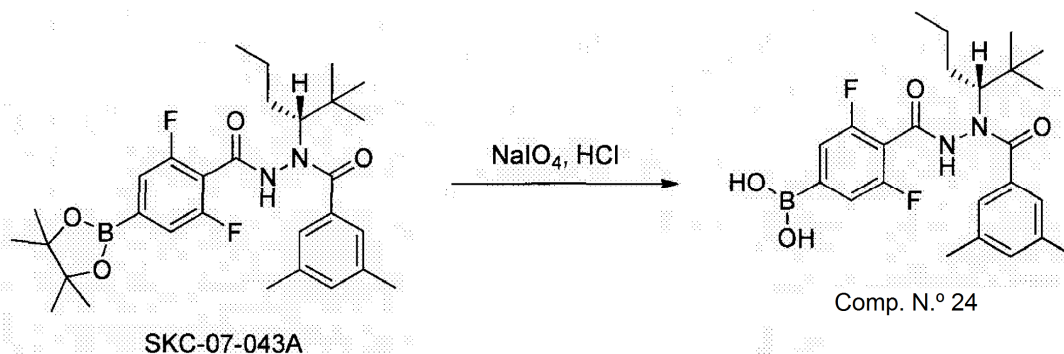


Comp. N.º 22 LCMS [MH<sup>+</sup>] = 443.

15 Usando el método descrito anteriormente, el ácido (4-(2-(*tert*-butil)-2-(3,5-dimetilbenzoil) hidrazinacarbonil)-2-fluorofenil)borónico (Comp. N.º 23) se preparó a partir de SKC-07-055B:

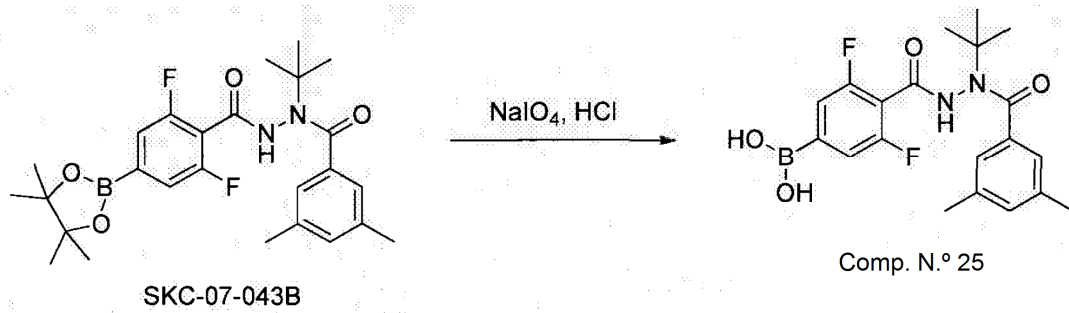


20 Usando el método descrito anteriormente, el ácido (*R*)-(4-(2-(3,5-dimetilbenzoil)-2-(2,2-dimetilhexan-3-il)hidrazinacarbonil)-3,5-difluorofenil)borónico (Comp. No. 24) se preparó a partir de SKC-07-043A:



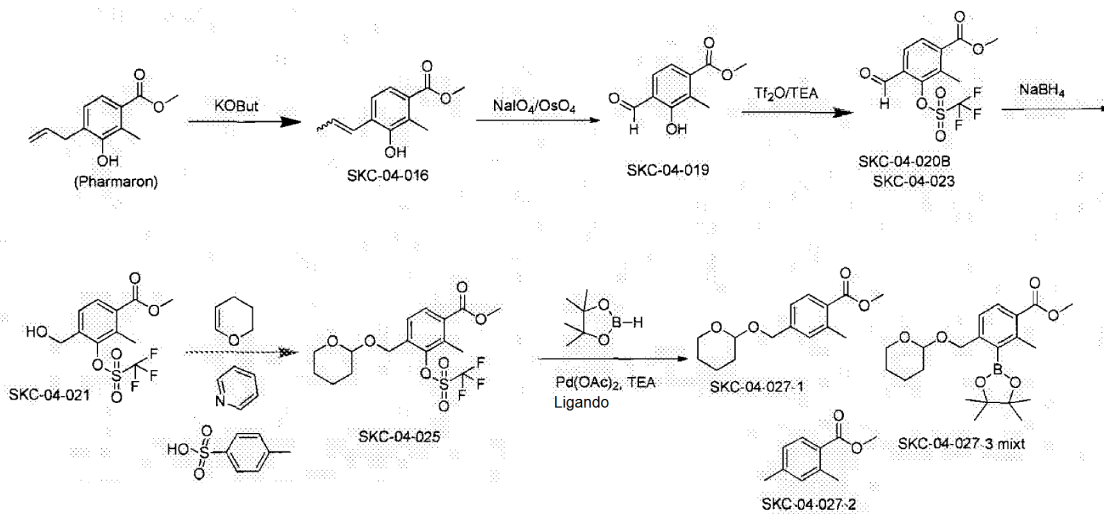
25 Comp. N.º 24 LCMS [MH<sup>+</sup>] = 461.

30 Usando el método descrito anteriormente, el ácido (4-(2-(*tert*-butil)-2-(3,5-dimetilbenzoil) hidrazinacarbonil)-3,5-difluorofenil)borónico (Comp. N.º 25) se preparó a partir de SKC-07-043B:



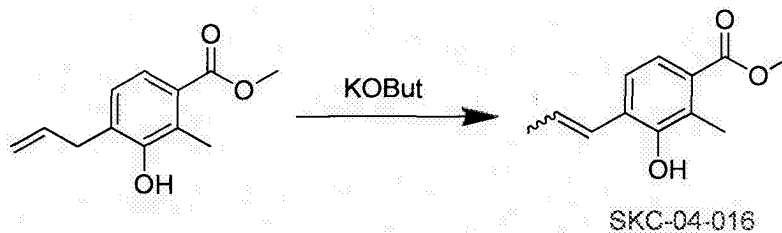
**Ejemplo 9**

5 Preparación de intermedios sintéticos



10

Etapa 1: Síntesis de 3-hidroxi-2-metil-4-(prop-1-en-il)benzoato de metilo

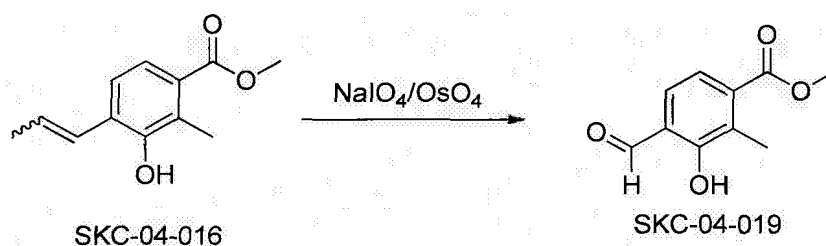


15

En un matraz de fondo redondo equipado con un embudo de adición por goteo se añadió 4-aliil-3-hidroxi-2-metilbenzoato de metilo (4,12 20 mmol) en DMSO anhidro (20 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. Se añadió gota a gota t-BuOK en THF 1,0 M (5,61 50 mmol) a la solución agitada. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante una noche. La reacción se controló usando LCMS. Después de que se completara la reacción, se enfrió, se acidificó con HCl 1 N y se agitó durante 30 min. El tratamiento acuoso y la extracción con acetato de etilo dieron la mezcla en bruto que se purificó usando un sistema ISCO (columna de gel de sílice de 40 gradiente de disolvente de hexano/EtOAc) para dar 4,12g (77%) del producto. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 15,9, 1,7 Hz, 1H), 6,37 - 6,13 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,96 (dd, J = 6,6, 1,7 Hz, 3H).

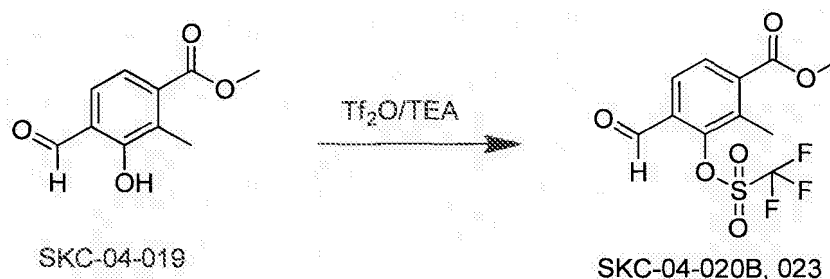
20

Etapa 2: Síntesis de 4-formil-3-hidroxi-2-metilbenzoato de metilo



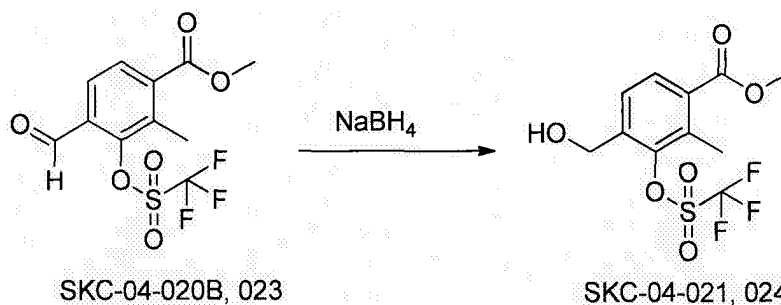
5 A una solución de 3-hidroxi-2-metil-4-(prop-1-en-il)benzoato de metilo (1,66 8,05 mmol) en dioxano/agua (280 ml, 2,5/1 ratio) se le añadieron peryodato sódico (3,96 18,51 mmol) y una solución al 2,5 % en peso de tetraóxido de osmio en terc-butanol (3,3 ml, 2,66 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El análisis por LCMS mostró un único pico con la masa de producto esperada. Después del tratamiento y la extracción acuosa con EtOAc, el producto en bruto se purificó en un sistema ISCO (columna de gel de sílice de 40 gradiente de hexano/EtOAc) para obtener 1,2g (rendimiento del 77%) del aldehído. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,39 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).

10 Etapa 3: Síntesis de 4-formil-2-metil-3-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzoato de metilo



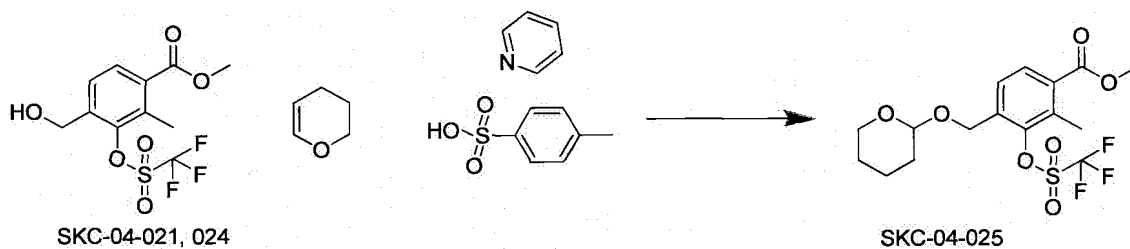
15 A una solución agitada de 4-formil-3-hidroxi-2-metilbenzoato de metilo (1,1 5,66 mmol) en DCM anhidro (22 ml) a -78 °C en una atmósfera de argón se le añadió gota a gota anhídrido triflico (1,6 5,66 mmol) seguido de trietilamina (0,79 ml, 5,66 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche y se dejó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se volvió de incolora a amarillo durante la adición, y después de color pardo claro durante una noche. El análisis por LCMS durante una noche en agitación mostró un único pico. Después de un tratamiento acuoso regular y extracción con DCM, las fracciones orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron. La mezcla en bruto se adsorbió sobre gel de sílice y se secó. Ésta se cargó sobre el cartucho y se purificó usando un sistema ISCO (columna de gel de sílice de 24 gradiente de hexano/EtOAc). Las fracciones de producto se recogieron y se secaron al vacío para dar 1,58g (85% del producto final). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,26 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).

25 Etapa 4: Síntesis de 4-(hidroximetil)-2-metil-3-(((trifluorometil) sulfonyl)oxi)benzoato de metilo



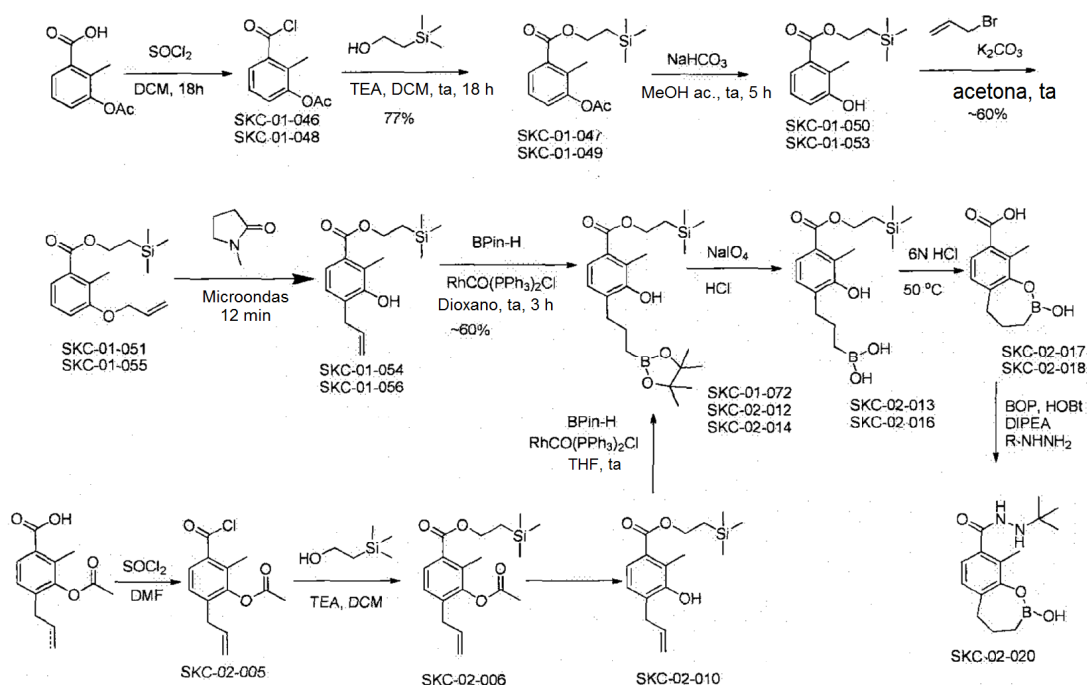
30 A una solución agitada del compuesto anterior (1,58 4,84 mmol) en MeOH (10 ml) a la temperatura de hielo en una atmósfera de argón se le añadió borohidruro sódico (0,183 4,84 mmol). El análisis por LCMS después de 2 horas mostró un nuevo pico principal. La reacción se interrumpió añadiendo agua (~2 ml). El MeOH se retiró en un evaporador rotatorio. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, se concentró y se purificó usando un sistema ISCO (columna de sílice de 24 gradiente de hexano-EtOAc). Las fracciones de producto se recogieron para dar 970 mg (61%) del alcohol final. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,56 (d, 1H), 4,84 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,14 (t, J = 6,2 Hz, 1H).

35 Etapa 5: Síntesis de 2-metil-4-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-3-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzoato de metilo:

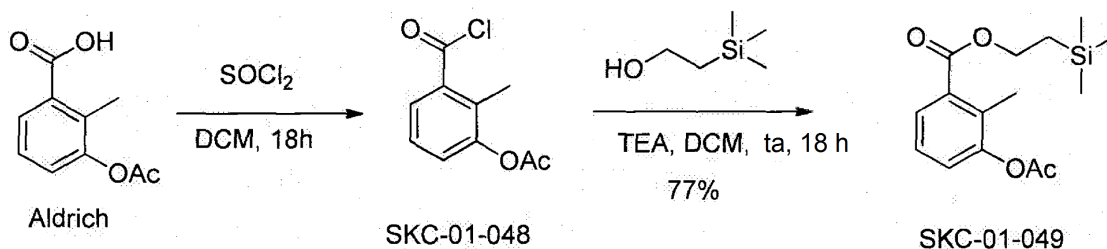


5 A una solución agitada del alcohol anterior (970 mg, 2,95 mmol) en DCM anhidro (35 ml) en un matraz de fondo redondo se le añadieron 3,4-dihidro-2H- pirano (2,48 29,5 mmol) y p-toluenosulfonato de piridinio (371 mg, 1,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. El análisis por LCMS mostró un pico individual. Después de un tratamiento acuoso y extracción con DCM, la mezcla de reacción en bruto se purificó usando un sistema ISCO-columna de gel de sílice, (24 gradiente de hexano/ETOAc) para dar 780 mg (64%) del producto final. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 4,75 - 4,56 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,89 - 3,82 (m, 1H), 3,60 - 3,48 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,93 - 1,50 (m, 6H).

10



15 Etapa 1: Síntesis de 3-acetoxi-2-metilbenzoato de 2-(trimetilsilil)etilo:



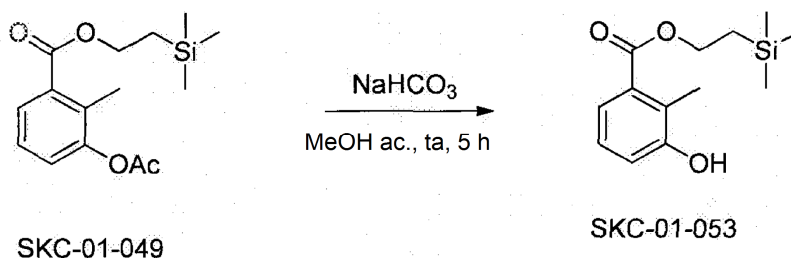
20 A una solución del ácido benzoico anterior (15,54 80,00 mmol) en DCM anhidro (100 ml) en un matraz de fondo redondo de 500 ml se le añadieron 10 ml de cloruro de tionilo y 1 gota de DMF anhidra. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente y el exceso de cloruro de tionilo se eliminaron al vacío para dar el producto SKC-01-048. Se usó SKC-01-048 sin purificación adicional en la siguiente etapa.

A una solución agitada del cloruro de ácido anterior (13,61 64,00 mmol) en DCM anhidro (100 ml) en un matraz de

fondo redondo de 500 ml equipado con un tubo de secado se le añadió el alcohol silílico (11,35 96,00 mmol). A esta mezcla, se añadió gota a gota trietilamina. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El análisis por LCMS mostró un nuevo pico principal. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 48 h. Después de un tratamiento acuoso y extracción con DCM, las fracciones orgánicas se secaron sobre

5 MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron. La mezcla en bruto se purificó usando un sistema ISCO (columna de sílice de 120 gradiente de hexano/EtOAc). El producto se eluyó con EtOAc al 5% en hexano para dar 18,84g (77%) de SKC-01-049. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,73 - 7,57 (m, 1H), 7,25 - 6,98 (m, 2H), 4,37 - 4,23 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,09 - 1,00 (m, 2H), -0,00 (s, 9H).

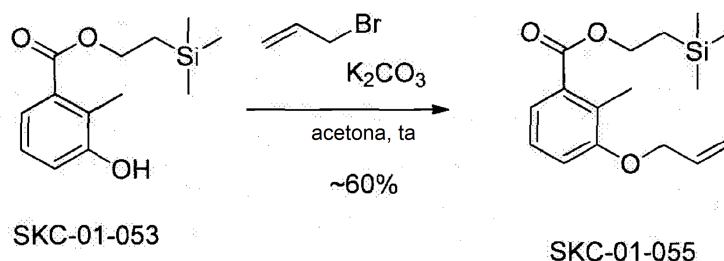
10 Etapa 2: Síntesis de 3-hidroxi-2-metilbenzoato de 2-(trimetilsilil)etilo



15 El silil éster anterior (SKC-01-049, 14,43 49,00 mmol) se mezcló con MeOH:agua (1:4, 100 ml) y bicarbonato sódico (20,57 245,00 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por LCMS mostró un pico individual. El metanol se retiró y la mezcla de reacción se extrajo con DCM. Las fracciones orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron. La mezcla en bruto se purificó usando un sistema ISCO (columna de sílice de 120 gradiente de hexano/EtOAc) para dar 12,0 (99%) de SKC-01-053. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,56 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 7,26 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J* = 8,0, 0,9 Hz, 1H), 5,47 (s, 1H),

20 4,61 - 4,53 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,38 - 1,18 (m, 2H), 0,25 (s, 9H).

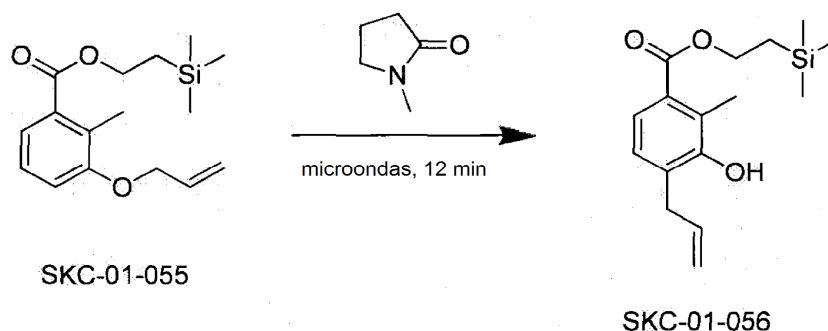
Etapa 3: Síntesis de 3-(aliloxy)-2-metilbenzoato de 2-(trimetilsilil)etilo



25 A una solución agitada del silil éster (SKC-01-053, 290 mg, 1,15 mmol) en acetona anhidra (20 ml) en un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadió carbonato potásico anhidro (318 mg, 2,30 mmol) seguido de bromuro de alilo (0,15 ml, 1,73 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por LCMS mostró un único pico con la masa de producto esperada. El disolvente se retiró en un evaporador rotatorio y la

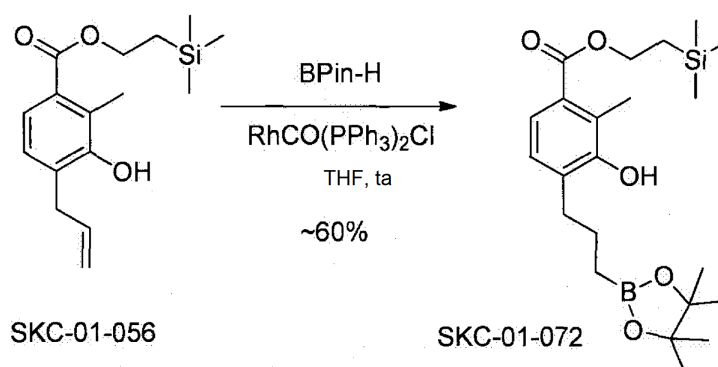
30 mezcla de reacción se extrajo con DCM. El producto en bruto se purificó usando un sistema ISCO (columna de sílice de 12 gradiente de hexano/EtOAc). El producto se eluyó con EtOAc ~5% en hexano para dar 180 mg (54%) del producto SKC-01-055. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,31 (dd, *J* = 7,8, 0,9 Hz, 1H), 7,08 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,08 - 5,88 (m, 1H), 5,40 - 5,29 (m, 1H), 5,26 - 5,15 (m, 1H), 4,50 - 4,41 (m, 2H), 4,35 - 4,24 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,10 - 0,99 (m, 2H), -0,00 (s, 9H).

35 Etapa 4: Síntesis de 4-alil-3-hidroxi-2-metilbenzoato de 2-(trimetilsilil)etilo



Se disolvió 3-(aliloxi)-2-metilbenzoato de 2-(Trimetilsilil)etilo (500 mg, 1,70 mmol) en 1-metil pirrolidina-2-ona (1 ml) en un vial para microondas, se cerró con un tapón y se sometió a irradiación por microondas (CEM discover) con agitación a 220 °C, presión máxima 2,07 MPa (300 psi), tiempo de realización 5 min, time de mantenimiento 15 min. El análisis por LCMS mostró 3 picos, incluyendo un pico principal con la masa de producto esperada. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla en bruto se cargó directamente sobre una columna de gel de sílice (12 g) y se purificó usando un sistema ISCO (mezcla de disolvente de hexano:EtOAc, producto eluido EtOAc ~5% en hexano) para dar SKC-01-056. El experimento anterior se repitió varias veces en una escala de 1-2 g. El peso total del producto aislado fue de 3,6 g.

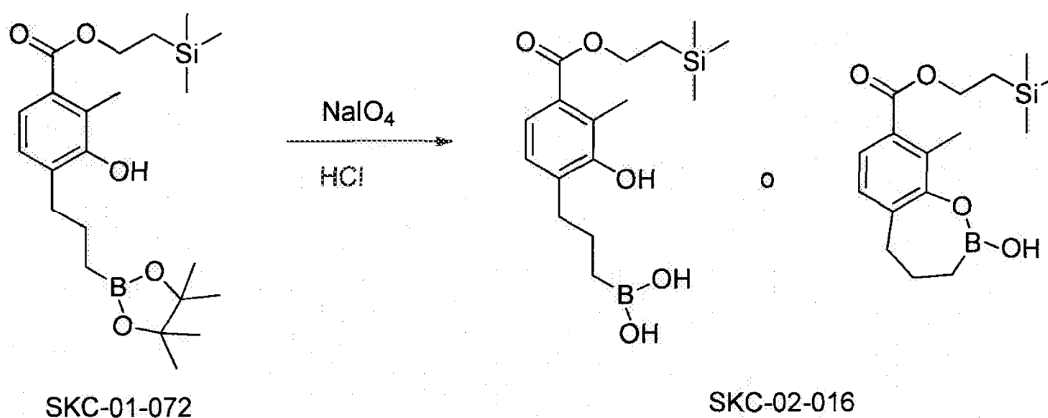
Etapa 5: Síntesis de 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)benzoato de 2-(trimetilsilil)etil-3-hidroxi-2-metilo



Un matraz de fondo redondo de dos bocas de 100 ml secado a la estufa se equipó con una barra de agitación magnética recubierta de teflon, y dos tapones de caucho con uno de los septos con una aguja conectada a un colector de argón/vacío. Este matraz de fondo redondo lavado abundantemente con argón se cargó con 4-alil-3-hidroxi-2-metilbenzoato de 2-(trimetilsilil)etilo (1,2 4,10 mmol), catalizador de Wilkinson modificado (129 mg, 0,129 mmol) y THF anhidro (13 ml). Se realizaron tres ciclos de purga de vacío/argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que todos los reactivos se disolvieron (<2 min). A esta mezcla de reacción transparente agitada se le añadió 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Bpin-H) (1,790 ml, 12,31 mmol) a través de una jeringa seguido de otra purga de argón/vacío/argón. Después de agitar durante una noche, el análisis por LCMS mostró la conversión completa en el producto. La mezcla de reacción se inactivó añadiendo cuidadosamente unas pocas gotas de agua (<1 ml) y MeOH (5 ml) y el disolvente se eliminó al vacío en un evaporador rotatorio. El producto en bruto seco se disolvió en DCM, se adsorbió sobre sílice y se secó al vacío. Una vez que fluía libremente, se cargó en un cartucho vacío y se purificó usando un sistema ISCO (columna de sílice de 40 gradiente de hexano/EtOAc). El producto se eluyó con EtOAc ~5% en hexano para dar SKC-02-014 (1,32 rendimiento del 77%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,32 (d, 1H), 6,95 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,48 - 4,30 (m, 2H), 2,69 - 2,54 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,76 - 1,60 (m, 2H), 1,33 (s, 12H), 1,19 - 1,07 (m, 2H), 1,05 - 0,83 (m, 2H), 0,14 - 0,04 (m, 8H).

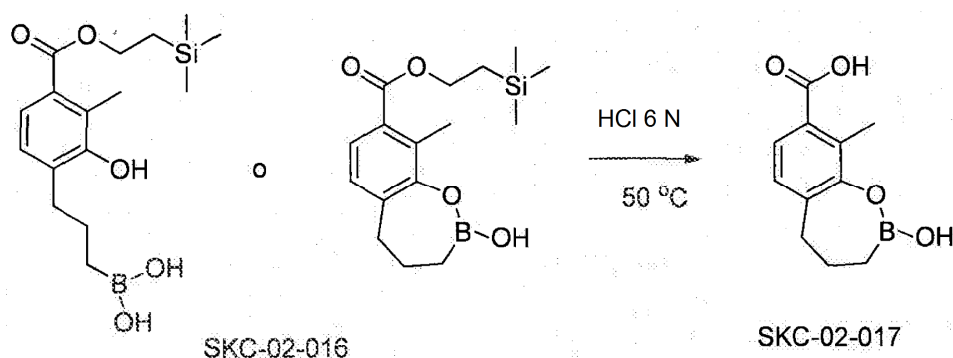
Etapa 6: Síntesis de ácido (3-(2-hidroxi-3-metil-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonil)fenil)propil)borónico





5 A una solución de SKC-02-014 (1,32 3,14 mmol) en una mezcla de THF/agua (relación 4:1, 90 ml) se le añadieron peryodato sódico (4,03 18,84 mmol) y después HCl 2 M en éter (3,14 ml, 6,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La mezcla de reacción en bruto se adsorbió sobre gel de sílice y se secó. Una vez que fluía libremente, se cargó en un cartucho ISCO (columna de sílice de 40 mezcla de disolvente hexano/EtOAc). El producto se eluyó con EtOAc ~32% en hexano para dar 700 mg (66%) de SKC-02-016. La estructura más preferida es la forma cerrada basada en <sup>1</sup>H RMN. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,50 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,44 - 4,31 (m, 2H), 2,74 - 2,59 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,01 - 1,82 (m, 2H), 1,21 - 1,05 (m, 2H), 1,00 - 0,75 (m, 2H), 0,08 (s, 9H).

Etapa 7: Síntesis de ácido 2-hidroxi-9-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,2]oxaborepin-8-carboxílico

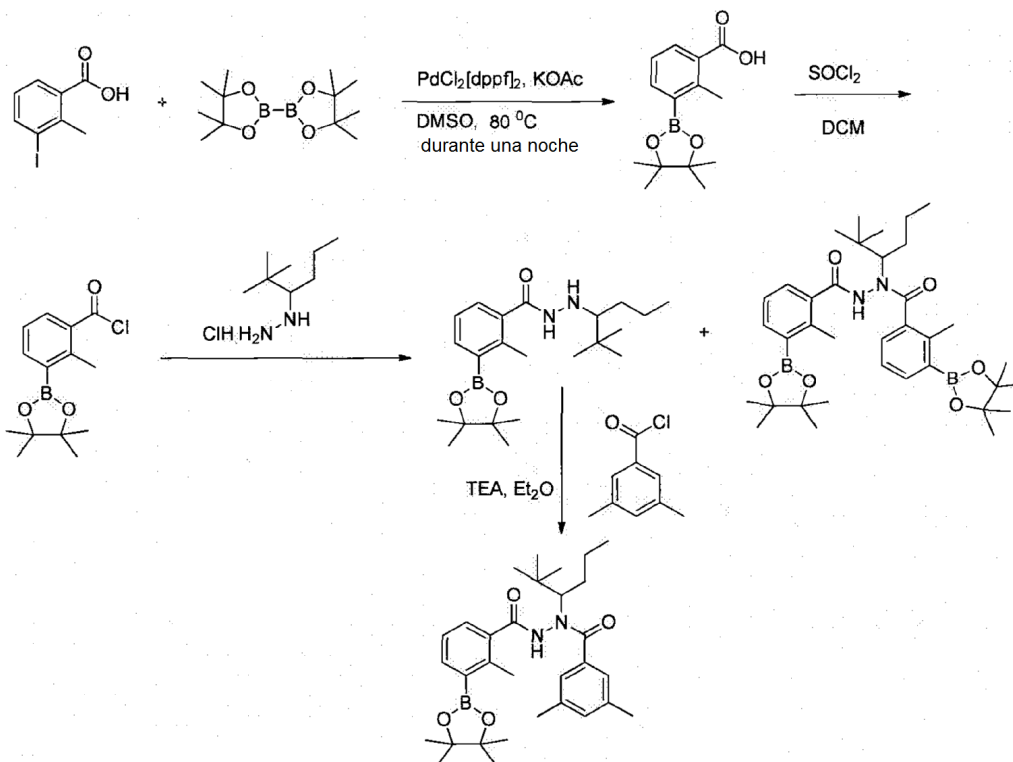


15 Se disolvió SKC-02-16 (150 mg, 0,443 mmol) en tolueno anhidro en un matraz de fondo redondo equipado con un embudo de goteo que contenía algunos tamices moleculares 5 A y un condensador en una atmósfera de argón, A esto se le añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (56,2 mg, 0,296). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h y se enfrió. El análisis por LCMS mostró una conversión completa. El tolueno se retiró al vacío y el producto en bruto se absorbió sobre gel de sílice y se purificó en un sistema ISCO (usando una columna de sílice de 4g y gradiente de disolvente de hexano/EtOAc). El producto se eluyó con EtOAc al 30% en hexano para dar el producto. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Acetona) δ 7,57 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 2,69 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,95 - 1,83 (m, 2H), 0,85 - 0,71 (m, 2H).

25

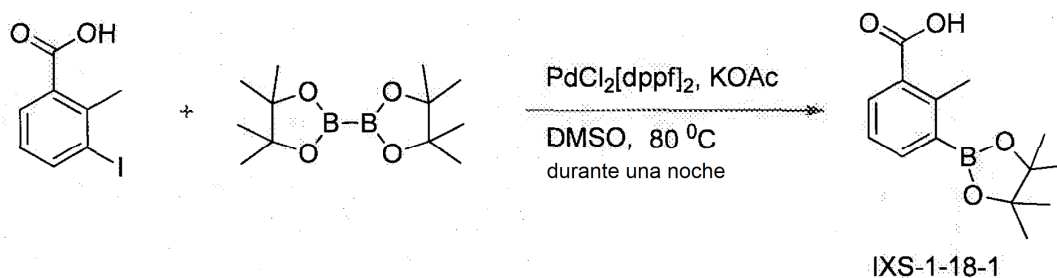
## Ejemplo 10

Síntesis de IXS-1-54-1



5

Etapa 1: Ácido 2-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoico.

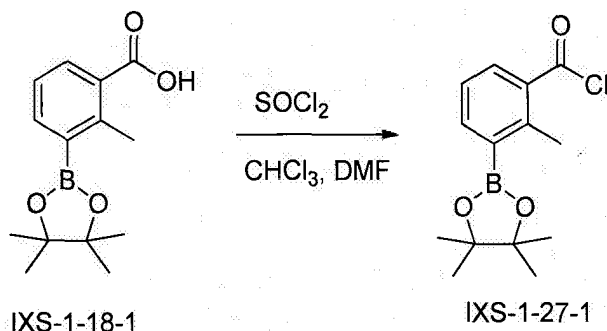


10

En un matraz de fondo redondo de 300 ml equipado con un condensador, un agitador magnético y una salida de gas inerte, se añadieron ácido 3-yodo-2-Metil-Benzoico (10 38,2 mmol), Bis(pinacolato)diboro (11,64 46,0 mmol), acetato potásico (11,23 112,0 mmol) y 100 ml de DMSO anhidro. El matraz se purgó con nitrógeno durante 15-20 min. El catalizador dicloro [1, 1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio diclorometano (0,85 1,1 mmol) se añadió a través de una boca abierta en flujo de nitrógeno positivo ligero. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar y después se vertió en 500 ml de agua. Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, un precipitante de color parduzco se filtró sobre un embudo de filtro sinterizado y se lavó con agua. El precipitante se disolvió de nuevo en 200 ml de éter y se filtró a través de una capa de 1" de espesor de celite para retirar las trazas de Pd. La torta de filtro se lavó con 100 ml de éter. La solución etérea combinada se lavó con 4 x 200 ml de NaOH 2 N. Las fases de agua se combinaron y se acidificaron con HCl 6 N hasta pH = 5-6 (aprox. 100 ml). Un precipitante de color blanco se filtró sobre un filtro sinterizado, se lavó con 200 ml de agua, y se secó en un horno de vacío a 60 °C durante 2 horas. El filtrado se puso en un refrigerador durante una noche, y se aisló un segundo extracto de precipitante de color blanco por filtración. La cantidad global de producto obtenida fue de 5,5g (rendimiento del 55%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8,05 (d, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,25 (t, 1H), 2,6 (s, 3H), 1,4 (s, 12H).

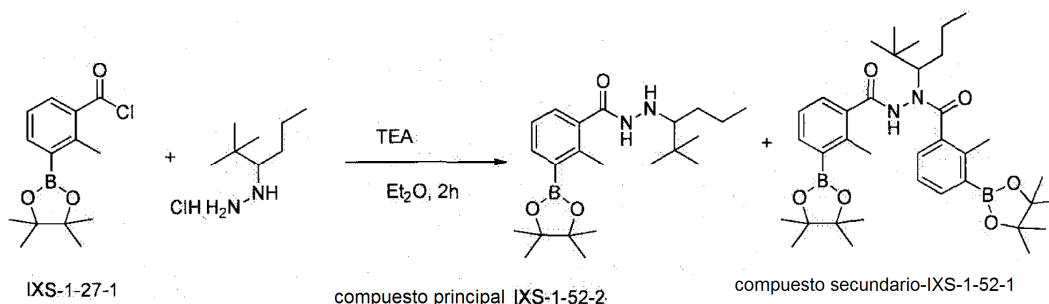
25

Etapla 2: Cloruro de 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoílo



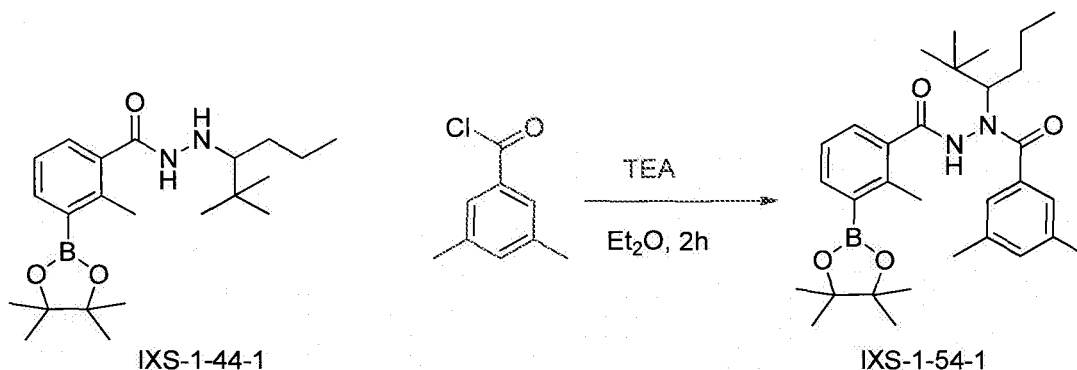
- 5 Se puso ácido 2-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoico (1,2 46,0 mmol) en un vial de centelleo de 40 ml equipado con una barra de agitación pequeña. Se añadieron 10,0 ml de cloroformo anhidro seguido de 1,8 ml de cloruro de tionilo y 2 gotas de DMF anhidra. Después de 3 horas, el disolvente y el exceso cloruro de tionilo se evaporaron al vacío. El residuo de color pardo se trató con 40 ml de hexano, se filtró y se concentró para dar 985 mg (Rendimiento = 70,5%) del producto en forma de un aceite de color verdoso. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,15 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,3 (t, 1H), 2,75 (s, 3H), 1,4 (s, 12H). La reacción se ejecutó varias veces y el rendimiento varió del 60 al 99%.

Etapla 2: *N'*-(1-etil-2,2-dimetil-propil)-hidrazida del ácido 3-Metoxi-2-metil-benzoico



- 15 La reacción se realizó en un vial de centelleo de 20 ml con una barra de agitación pequeña. A una suspensión agitada de cloruro de 2,2-dime-pentilhidrazina (0,181 1,0mol) en éter anhidro (10 ml) a temperatura ambiente se le añadieron cloruro de 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoílo (0,281 1,0 mmol) y exceso de trietilamina (0,28 ml, 2,0 mmol). Un precipitado se formado de inmediato. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y el precipitado se retiró por filtración y se lavó con cloruro de metileno (20 ml). El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió de nuevo en 20 ml de pentano con unas gotas de éter. El matraz se enfrió durante 2 horas para dar un precipitante que se filtró y se secó al vacío durante 1 hora.  $W_1 = 0,05$  g. <sup>1</sup>H RMN y MS mostraron esto a IXS-1-52-1. El filtrado se evaporó, se disolvió de nuevo en 1 ml de cloruro de metileno y se purificó en una columna ISCO de 24g con un gradiente de hexano/acetato de etilo. Las fracciones de producto se combinaron, para dar 0,110g (rendimiento = 44%) de IXS-1-52-2. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,85 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,9 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,05 (d, 1H), 1,8 (m, 1H), 1,6 (m, 2H), 1,4 (s, 12H), 1,35 (s, 3H), 1,15 (m, 1H), 1,05 (s, 9H). MS: [MH<sup>+</sup>] = 389 mv.

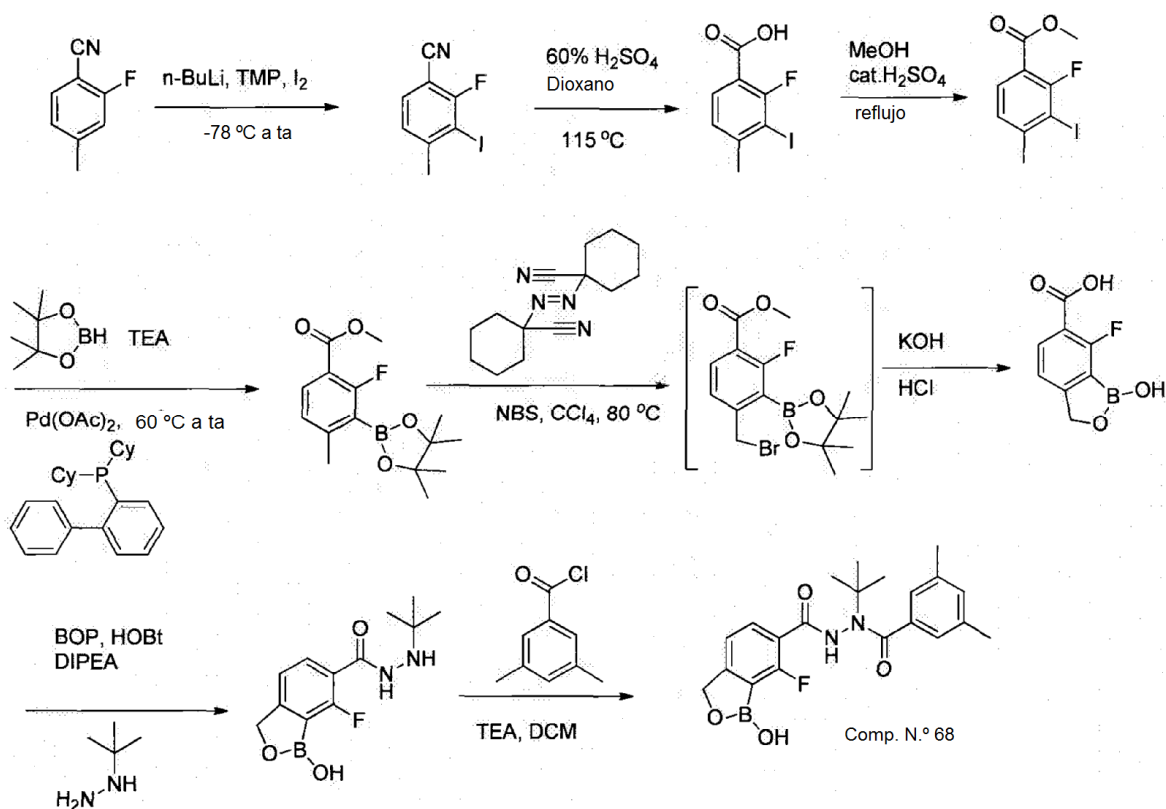
- 30 Etapla 3: *N'*-(1-terc-butil-butil)-hidrazida del ácido 2-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoico.



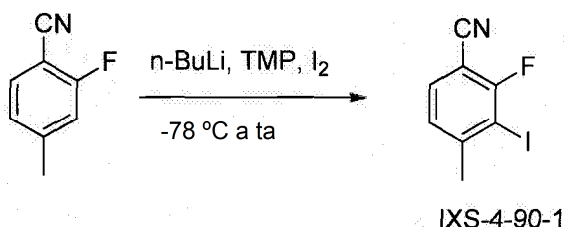
La reacción se realizó en un vial de centelleo de 20 ml con una barra de agitación pequeña. A una suspensión agitada de *N*'-(1-terc-butil-butil)-hidrazida del ácido 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoico (IXS-1-44-1, 0,194 0,5 mmol) en éter (5 ml) se le añadió cloruro de 3,5-dimetil-benzoilo (0,084 0,0005 mol) seguido de trietilamina (0,07 ml, 0,5 mmol). Un precipitado se formado de inmediato. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después el precipitado se retiró por filtración y se lavó con parte de éter (10~20 ml). El análisis por TLC de la solución de éter en 50:50 = hexano: acetato de etilo mostró que el punto principal es un producto mono-sustituido con Fr = 0,6. El disolvente se evaporó casi hasta sequedad y se disolvió de nuevo en 20 ml de hexano. Se formó un precipitado, y se lavó con hexano frío y se secó al vacío durante 2 horas para dar 0,177g de IXS-1-54-1 (Rendimiento = 68%). La estructura se confirmó por <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) y MS: ([MH<sup>+</sup>] = 521mv)

**Ejemplo 11**

Síntesis del Comp. N.º 58



Etapa 1: Síntesis de 2-Fluoro-3-yodo-4-metil-benzonitrilo



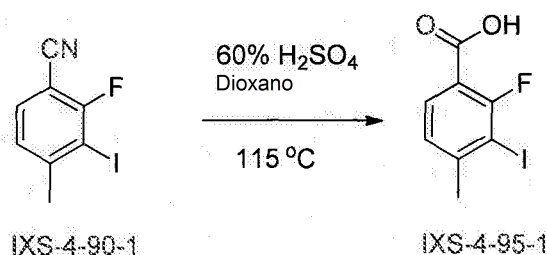
20

Un matraz de fondo redondo de 500 ml de 3 bocas secado a la estufa con agitador magnético, termómetro, embudo adicional, y entrada de nitrógeno se purgó con N<sub>2</sub> durante 20 min. Se introdujo 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (41,84 ml, 241 mmol) en el matraz mediante una jeringa, seguido de 100 ml de THF anhidro. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C, y se introdujo n-BuLi (solución 2,5 M en hexano, 102 ml, 254 mmol) mediante una cánula. La adición se hizo lentamente, gota a gota, asegurándose de que la temperatura permanecía en el intervalo de -70 °C a -80 °C. (~40 min). El matraz de adición se lavó con 100 ml de THF anhidro y la mezcla de reacción se calentó a -50 °C durante 30 min, tiempo durante el cual la solución transparente se volvió turbia. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C de

25

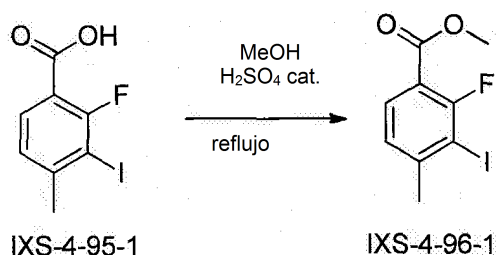
nuevo y se añadió gota a gota 2-fluoro-4-metilbenzonitrilo (30 222 mmol) disuelto en 80 ml de THF anhidro a la solución agitada mientras la temperatura interna se mantuvo por debajo de -70 °C (aprox. 20 min). El embudo de adición se lavó una vez con una porción 100 ml de THF y la mezcla de reacción se calentó hasta -50 °C durante 60 min. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a -78 °C y una solución saturada de yodo (62 244 mmol) en 100 ml de THF se introdujo en el embudo de adición. La inactivación se hizo por etapas, y la mezcla de color amarillo resultante se mantuvo a una temperatura interna por debajo de -60°C (aprox. 20 min). El embudo de adición se lavó dos veces con 50 ml de THF y después la mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Después de agitar durante una noche, toda la mezcla se añadió a una solución de 20g de tiosulfito en 1000 ml de agua, se agitó durante 1 hora, y se lavó con acetato de etilo 3 x 250 ml. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó usando un sistema ISCO. Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron. El producto se recrystalizó en éter/hexano para dar 33g (57%) del producto. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,50 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 2,50 (s, 3H). LC-MS (M+1) = 262 M/Z.

15 Etapa 2: Síntesis de ácido 2-Fluoro-3-Yodo-4-Metil benzoico



20 En un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con un condensador y un agitador magnético, se añadió 2-fluoro-3-yodo-4-metil-benzonitrilo (33 126,4 mmol), 70 ml de metanol, y 70 ml de ácido sulfúrico acuoso al 60%. El matraz se cerró herméticamente y la temperatura se elevó a 115 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante una noche. El precipitado que se formó se filtró sobre un filtro sinterizado, se lavó con 1 l de agua, y se secó al vacío durante 2 h y después en un horno de vacío a 60 °C durante 3 h para dar 31,5g de IXS-4-95-1. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 13,2 (s ancho, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,26 (d, 1H), 2,47 (s, 3H), y MS [MH<sup>+</sup>] = 280).

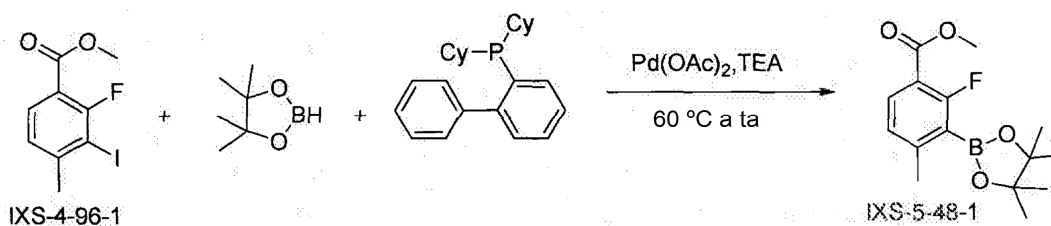
25 Etapa 3: Síntesis de éster metílico del ácido 2-Fluoro-3-Yodo-4-Metil-benzoico



30 En un matraz de una boca de 500 ml equipado con una barra de agitación magnética y un condensador se añadió ácido 2-fluoro-3-Yodo-4-metil-benzoico (31,5 112,5 mmol), 250 ml de metanol y 10 ml de ácido sulfúrico. La reacción se calentó a 90 °C durante una noche. El análisis por LCMS mostró que la reacción estaba completa al 90%. El metanol se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se basificó lentamente hasta pH = 9 con una solución al 25% de NaOH en agua. La fase orgánica se lavó con 2 x 200 ml de agua. Los lavados de agua separados se extrajeron con 100 ml de acetato de etilo dos veces. Todas las fases orgánicas se combinaron y se concentraron para dar un residuo oleoso que se recrystalizó en éter/hexano. Los cristales se aislaron en dos lotes, se lavaron con hexano puro, y se secaron al vacío durante 2 horas para dar 31g (94%) del producto. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,78 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,50 (s, 3H) y MS: [MH<sup>+</sup>] = 295)

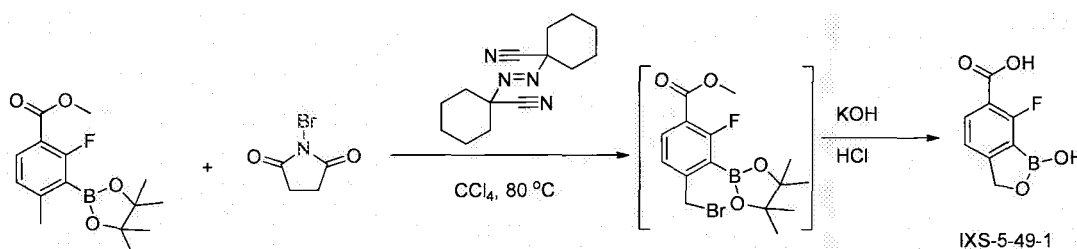
40

Etapa 4: Síntesis de 2-fluoro-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo



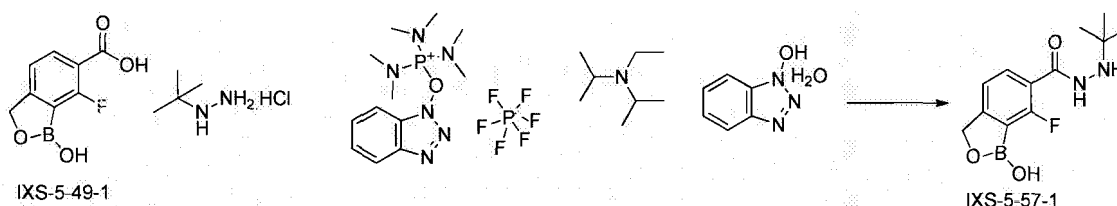
- 5 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml equipado con un condensador, un agitador magnético y una salida de nitrógeno se puso 2-fluoro-3-yodo-4-metilbenzoato de metilo (2,0 6,80 mmol), 10,0 ml de 1,4-dioxano anhidro, diacetoxipaladio (0,076 0,340 mmol) y [1,1'-bifenil]-2-ildiciclohexilfosfina (0,477 1,360 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,96 ml, 20,40 mmol) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 horas y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por LCMS mostró una conversión de casi el 100%. El dioxano se eliminó y el residuo se purificó sobre una columna de sílice de 80g ISCO usando gradiente de acetato de etilo/hexano y después se cambió a gradiente de metanol/DCM para dar 1,25g (62,5%) de IXS-5-48-1, 1,25g (62,5%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7,81 (t, 1H), 7,16 (d, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,33 (s, 12H), y MS: [MH<sup>+</sup>] = 295.

15 Etapa 5: Síntesis de ácido 7-fluoro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxílico.



- 20 A una solución de 2-fluoro-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) benzoato de metilo (0,6 2,040 mmol) en 40 ml CCl<sub>4</sub> se le añadieron N-Bromosuccinimida (0,363 2,040 mmol) y (E)-1,1'-(diaceno-1,2-diil)diclohexanocarbonitrilo (0,050 0,204 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se extrajo con KOH al 5% en agua (3 x 20 ml). La fase acuosa se agitó durante 1 hora y después la solución se enfrió a 0 °C y se acidificó lentamente a pH <1 con HCl 1 N. El precipitado que se formó se filtró sobre un filtro sinterizado y se secó al vacío durante una noche para dar 0,137g de IXS-5-49-1. La <sup>1</sup>H RMN en DMSO-d<sub>6</sub> concuerda con el producto deseado. MS [MH<sup>+</sup>] = 196.

Etapa 6: Síntesis de N'-(terc-butil)-7-fluoro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2] oxaborol-6-carbohidrazida:



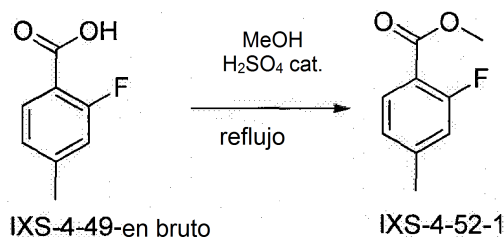
- 30 A una solución agitada del boroxazol carboxílico (INX-5-49-1, 130,0 mg, 0,663 mmol) en DMF anhidra (1,5 ml) en un vial de centelleo de 20 ml purgado con nitrógeno se añadieron BOP (197,0 mg, 0,663 mmol), HOBt (90,0 mg, 0,663 mmol) y DIPEA (0,579 ml, 3,32 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min. A esto se le añadió clorhidrato de terc-butil hidrazina (105 mg, 0,84 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por LCMS mostró la conversión completa del ácido boroxazol carboxílico como nuevo pico. La DMF se retiró usando un Genevac. La mezcla en bruto pegajosa se disolvió en KOH acuoso al 5% (50 ml) y EtOAc (50 ml) y se extrajo. Las fracciones acuosas combinadas que contenían el producto se neutralizaron con HCl 0,1 N y después el agua se retiró en un evaporador rotatorio. El residuo se lavó con MeOH al 10% en DCM y se purificó usando un sistema ISCO. El producto eluyó en MeOH ~2% en DCM para dar 100 mg (57%) de la boroxazol carbohidrazida INX-5-57-1 que se usó para la siguiente etapa. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,69 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 22,8 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,92 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 1,06 (s, 9H).



este modo se secó al vacío durante 1 hora para producir 35,06g de IXS-4-49-en bruto.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  13,04 (s a, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,15 (t, 2H), 2,36 (s, 3H). El rendimiento global es del 89,55%.

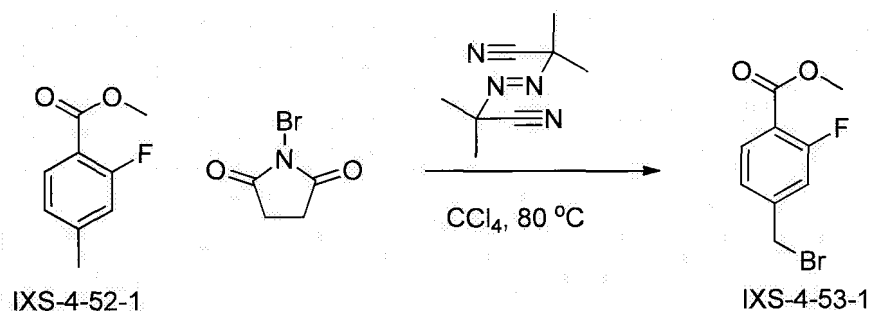
Etapa 2: Síntesis de éster metílico del ácido 2-metil-3-hidroxi-benzoico

5



En un matraz de fondo redondo de una boca de 500 ml, equipado con una barra de agitación magnética y un condensador se añadió ácido 2-fluoro-4-metil-benzoico (10,0 64,88 mmol), 250 ml de metanol y 5 ml de ácido sulfúrico. La reacción se calentó a 90°C durante una noche. El metanol se evaporó y el residuo se purificó sobre una columna de 125g de sílice de filtro ISCO usando un gradiente de hexano/acetato de etilo para dar 10,01g de IXS-4-52-1. El rendimiento global es del 91,75%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,80 (t, 1H), 6,95 (2d, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

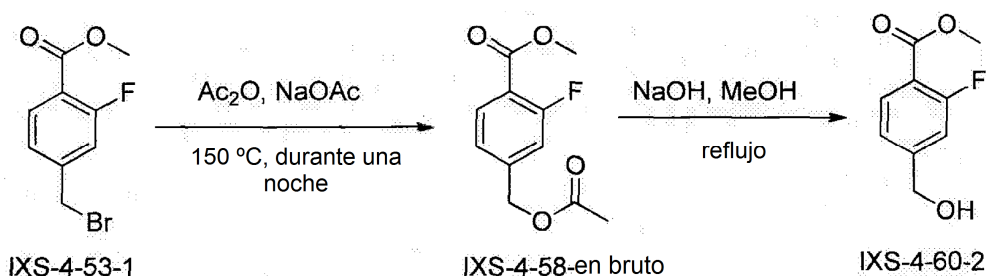
15 Etapa 3: Síntesis de benzoato de 4-Bromometil-2-fluoro-metilo



En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml, equipado con una barra de agitación magnética y un condensador y un tapón de vidrio se añadieron benzoato de 2-fluoro-4-metil metilo (10,01 59,52 mmol), 100 ml de tetracloruro de carbono, N-bromosuccinimida (10,70 60,12 mmol) y 2,2'-azobisisobutironitrilo (AIBN, 0,39 2,38 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 6 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El matraz se enfrió en hielo durante 30 min y el precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con hexano. El filtrado se apartó. El precipitado se disolvió de nuevo en acetato de etilo y se añadió hexano hasta que comenzó a formarse un sólido. El matraz se dejó en reposo durante 1 hora. El sólido precipitado se recogió por filtración y se secó. El sólido se puso en un matraz Erlenmeyer y se agitó con 100 ml de agua durante 3 horas. El sólido se aisló de nuevo por filtración, se lavó con hexano, y se secó en un horno de vacío a 60 °C durante 2 horas para dar 4,36g de 2-fluoro-metil-benzoato de 4-bromometilo (IXS-4-53-1) según se indicó por  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,89 (t, 1H), 7,18 (2d, 2H), 4,42 (s, 2H) 3,91 (s, 3H).

30

Etapa 4: Síntesis de ácido 4-Hidroxiometil-2-fluoro-benzoico



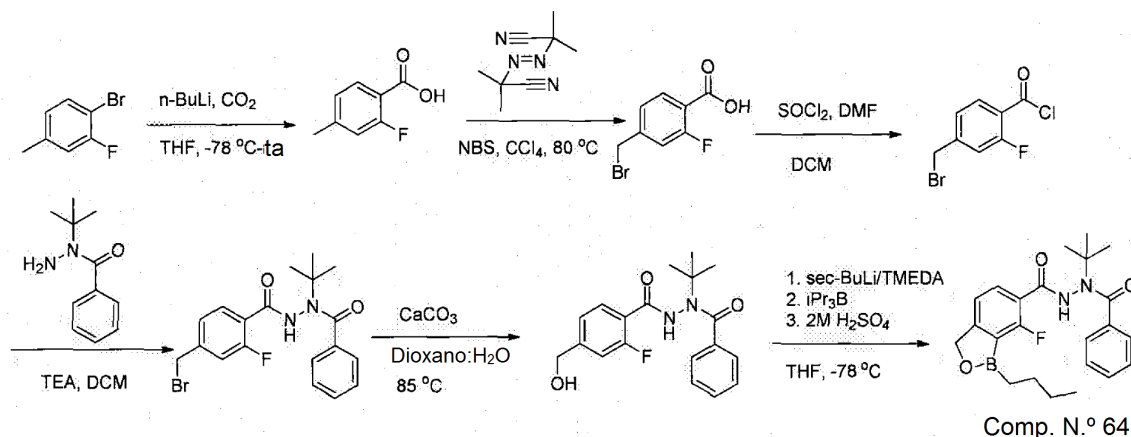
35 En un matraz de fondo redondo de una boca de 250 ml, equipado con una barra de agitación magnética y un condensador se añadieron benzoato de 2-fluoro-4-bromometil metilo (5,94 24,04 mmol), 70 ml de anhídrido acético y acetato sódico (2,56 31,26 mmol). La reacción se calentó a 150 °C durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se comprobó por TLC. Se añadieron cuidadosamente 200 ml de agua, y la mezcla de



reacción se transfirió a un embudo de decantación. La fase acuosa se extrajo con éter 2 x 100 ml y acetato de etilo 3 x 100 ml. Las fracciones orgánicas se combinaron y se concentraron. El residuo se disolvió en 50 ml de metanol y se transfirió en un matraz de una boca de 250 ml equipado con una barra de agitación magnética. Se disolvió hidróxido potásico (6,75 120 mmol) en 20 ml de metanol y se añadió en el matraz de reacción, y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se comprobó por TLC. Se añadieron cuidadosamente 100 ml de agua y la mezcla de reacción se acidificó cuidadosamente con una solución 3 M de HCl hasta pH<2. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró y se purificó en un sistema ISCO usando un gradiente de acetato de etilo/hexano para dar 2,32g de IXS-4-60-2. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) El rendimiento global es del 57,0%. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 13,02 (s a, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,21 (t, 2H), 5,44 (s a, 1H), 4,45 (s, 2H).

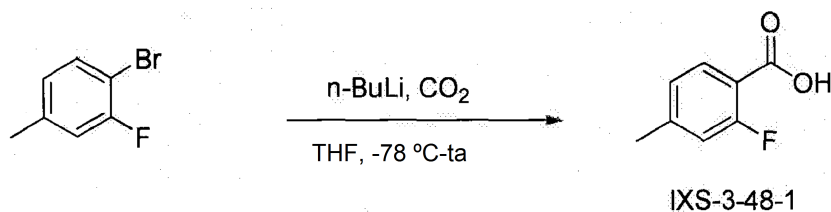
### Ejemplo 13

Síntesis de N'-benzoil-N'-(terc-butil)-1-butil-7-fluoro-1,3-dihidrobenzo[c][1,2] oxaborol-6-carbohidrazida (Comp. N.º 64)



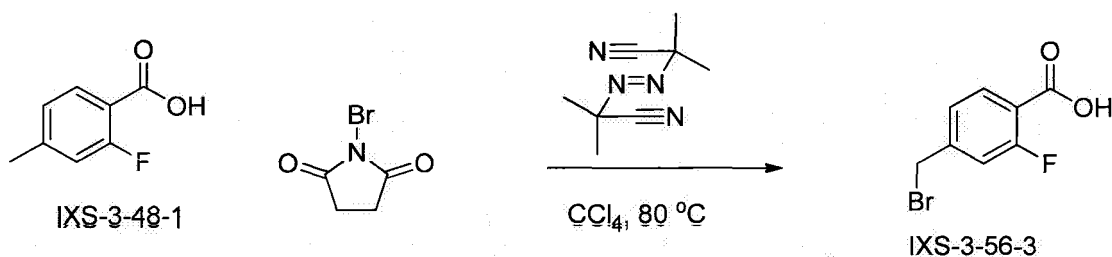
#### Etapa 1: Síntesis de ácido 2-fluoro-4-metilbenzoico

20



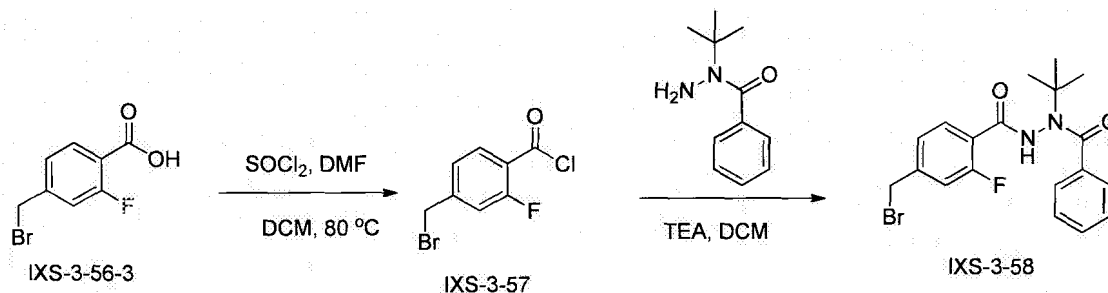
Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1 l secado al horno equipado con un agitador magnético, un embudo de adición, un condensador de reflujo, y una entrada de nitrógeno se purgó con nitrógeno durante 45 min. El matraz se cargó con 1-bromo-2-fluoro-4-metil benceno (43,0 227,47 mmol) y THF anhidro (250 ml). La mezcla se enfrió a -78 °C en un baño de hielo seco-acetona y se añadió n- BuLi (solución 2,5 M en hexano, 100,09 ml, 250,22 mmol) gota a gota a la reacción agitada mientras la temperatura se mantuvo a aproximadamente -78 °C. El embudo de adición se lavó con dos porciones de 10 ml de THF anhidro y después la reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. Toda la mezcla se vertió en dióxido de carbono sólido en THF (50 ml) y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadieron 300 ml de agua y todo se disolvió. La mezcla resultante se transfirió en un embudo de decantación y se extrajo con éter (2 x 500 ml). La fase de éter se descartó. La fase acuosa combinada se acidificó con HCl 3 N a pH <3 y se formó un precipitado de color blanco. La fase de agua se extrajo con éter (2 x 500 ml) y acetato de etilo (3 x 500 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró para dar 31,4g de IXS-3-48 en forma de un polvo cristalino de color blanco rosado. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 12,99 (s, 1H), 7,77-7,73 (t, 1H), 7,14-7,09 (m, 2H), 2,30 (s, 3H).

#### Etapa 2: Síntesis de ácido 4-(bromometil)-2-fluorobenzoico



Se añadió ácido 4-Fluoro-4-metil benzoico (10,0 64,88 mmol) a un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml equipado con un condensador de reflujo, una barra de agitación magnética y un tubo de secado. Se añadieron 100 ml de  $\text{CCl}_4$ . La mezcla de reacción se calentó a  $80^\circ\text{C}$ . Se pesó NBS en un vial de centelleo de 20 ml y se añadieron en 8 porciones usando una espátula durante un periodo de 4 horas. De forma análoga, se añadió AIBN en 8 porciones. La mezcla resultante se agitó durante 3 h más a  $80^\circ\text{C}$ , después se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La suspensión de color amarillo claro se filtró sobre un embudo de filtro con aproximadamente una capa de 3,8 cm (1,5 pulgadas) de gel de sílice y después se lavó con 1 l de diclorometano. Parte del precipitado procedía del filtrado, por lo que se añadió acetato de etilo para hacerlo transparente. El filtrado se recogió en 100 ml de alícuotas en matraces Erlenmeyer pequeños que se analizaron por TLC. Las alícuotas que contenían material de partida y otras impurezas se desecharon. Las alícuotas de producto se combinaron y se concentraron. El residuo se trituró con 50 ml de éter, se filtró sobre un filtro sinterizado, y se secó al vacío durante 1 h para dar 14,98g de producto en bruto. La  $^1\text{H}$  RMN lo mostró como una mezcla 1:2 de producto y subproducto de succinimida. El producto se transfirió a un embudo sinterizado, se lavó con agua y hexano, y se secó al vacío durante 2 horas. La  $^1\text{H}$  RMN mostró que todavía contenía un 20% del subproducto de succinimida. La mezcla se purificó usando un sistema ISCO (columna de sílice de 40 gradiente de hexano/EtOAc) para dar IXS-2-56-3 (800 mg).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  12,25 (s, 1H), 6,87-6,83 (t, 1H), 6,42-6,36 (m, 2H), 3,73 (s, 2H).

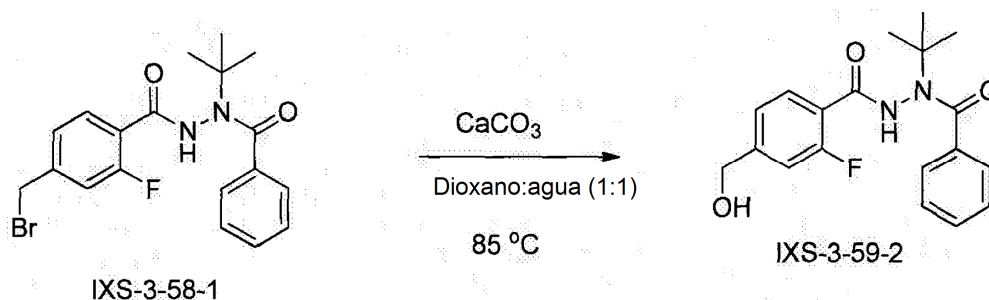
20 Etapa 3: Síntesis de N'-benzoil-4-(bromometil)-N'-(terc-butil)-2-fluorobenzohidrazida:



El ácido benzoico anterior (IXS-3-56-3, 8,0 0,034 mmol) se añadió a un matraz de fondo redondo de 1 boca de 250 ml equipado con un tubo de secado. Se añadieron 50 ml de cloroformo anhidro y la mezcla de reacción se agitó. A esta mezcla agitada, se le añadió cloruro de tionilo 12,49 ml, 0,17 mmol) seguido de 3 gotas de DMF anhidra. Después de agitar durante una noche, el disolvente y el exceso de cloruro de tionilo se retiraron al vacío y el residuo resultante se lavó varias veces con diclorometano anhidro, se evaporó y se secó al vacío. Se añadieron 40 ml de hexano y la mezcla resultante se filtró a través de un embudo de filtro sinterizado para dar 8,0g de un aceite de color verdusco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

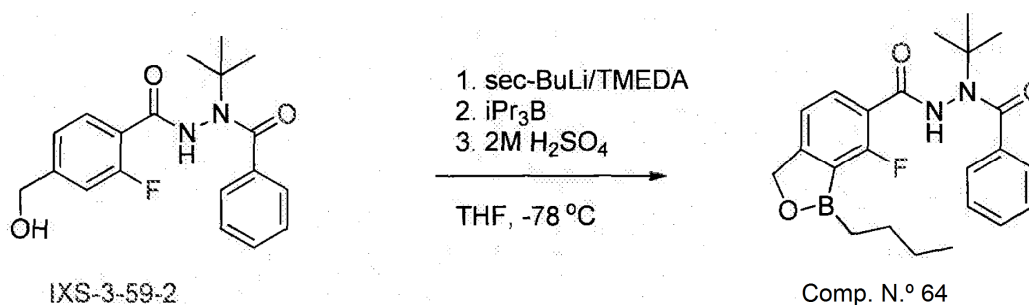
Para la siguiente etapa, se añadieron hidrazina (4,89 25,45 mmol), cloruro de ácido (8,0 31,81 mmol) y 100 ml de éter en un matraz de fondo redondo de 1 boca de 250 ml, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. A esto se le añadió trietilamina (4,43 ml, 31,81 mmol). Después de agitar durante una noche, el análisis por TLC mostró la conversión completa en el producto. Se añadió diclorometano para disolver todo el precipitado y el producto se purificó usando un sistema ISCO (2 x 80g de columna de sílice, gradiente de hexano/EtOAc) para dar 8,75g de IXS-3-58.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$  10,72 (s, 1H), 7,53-7,28 (m, 6H), 7,23-7,21 (d, 1H), 6,84-6,75 (t, 1H), 4,60 (s, 2H), 1,50 (s, 9H).

40 Etapa 4: Síntesis de N'-benzoil-N'-(terc-butil)-2-fluoro-4-(hidroximetil) benzohidrazida:



En un matraz de fondo redondo de 1 boca de 250 ml, el derivado de 4-bromometil DAH anterior (8,75 21,48 mmol), CaCO<sub>3</sub> (1,08 10,74 mmol) y una mezcla 1:1 de dioxano y agua (140 ml) se añadieron, y la mezcla se agitó durante una noche a 85 °C. La mayor parte del dioxano se eliminó en un evaporador rotatorio. Después del tratamiento y la extracción acuosa con EtOAc, las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó usando un sistema ISCO (columna de sílice de 80 gradiente de hexano/EtOAc para dar IXS-3-59-2 (6,35 86%) <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 10,56 (s, 1H), 7,41-7,26 (m, 5H), 7,18-7,04 (m, 2H), 6,73-6,69 (m, 1H), 5,37-5,32 (t, 1h)4,47-4,46 (d, 2H), 1,54 (s, 9H).

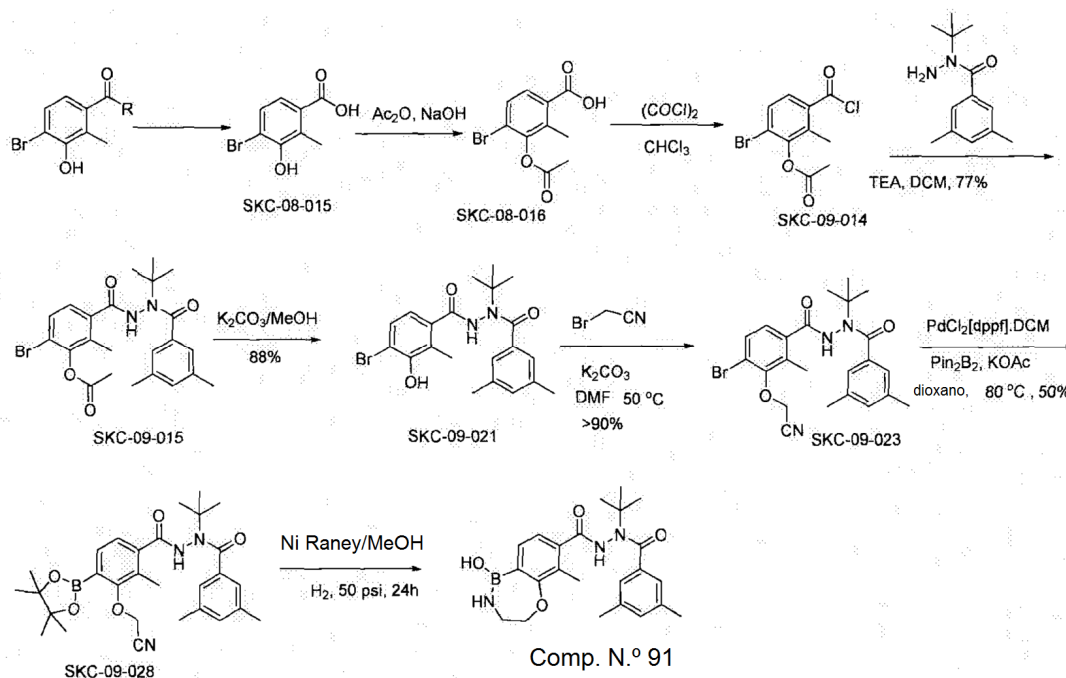
Etapa 5: Síntesis de N'-benzoil-N'-(terc-butil)-1-butil-7-fluoro-1,3-dihidrobenzo[c] [1,2]oxaborol-6-carbohidrazida (Comp. N.º 64):



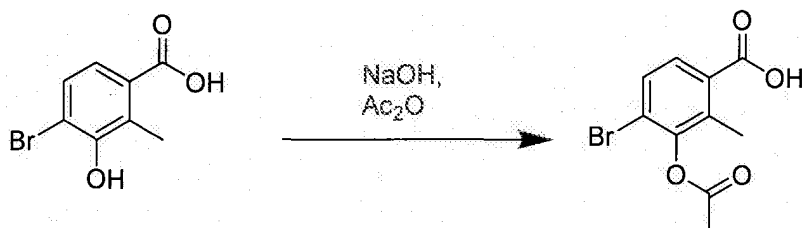
Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml secado al horno con un agitador magnético, termómetro, embudo de adición ecualizado por presión graduado y una entrada de nitrógeno se purgó con nitrógeno durante 20 min. El matraz se cargó con 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (3,65 ml, 21,48 mmol) y THF anhidro (40 ml) y se enfrió a -30 °C en un baño de hielo seco-acetona. Se añadió gota a gota n-BuLi (13,07 ml, 20,91 mmol) a la reacción agitada mientras la temperatura se mantuvo entre -30 °C y -35 °C (~10 min). El embudo de adición se lavó dos veces con porciones de 10 ml de THF anhidro y la mezcla de reacción se enfrió a -76 °C. Se añadió gota a gota borato de triisopropilo (5,34 ml, 23,23 mmol) a la solución de color amarillo cremoso agitada mientras la temperatura interna se mantuvo por debajo de -73 °C (~10 min). Se disolvió IXS-3-59-2 (2,0 5,81 mmol) en THF anhidro (10 ml) y se añadió gota a gota a la mezcla de reacción durante 10 min. El embudo de adición se lavó dos veces con porciones de 10 ml de THF anhidro, la mezcla de reacción se enfrió a -76 °C durante 3,5 horas, y se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Después de 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con 20 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2 M en agua. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se diluyó con agua y éter. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se lavó con éter (2 x 100 ml) y EtOAc (2 x 100 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se concentraron y se purificaron usando un sistema ISCO (columna de sílice de 80 gradiente de hexano/EtOAc) para dar 71 mg del Comp. N.º 69. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub> 400 MHz) δ 10,55 (s, 1H), 7,42-7,39 (m, 2H), 7,34-7,30 (m, 3H), 7,14-7,12 (m, 1H), 6,76-6,66 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 1,55 (s, 9H), 1,40-1,29 (m, 4H), 1,25-1,09 (m, 2H), 0,88-0,83 (m, 3H).

#### Ejemplo 14

Síntesis de N'-(terc-butil)-N'-(3,5-dimetilbenzoil)-1-hidroxi-6-metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[f][1,4,5]oxazaborepin-7-carbohidrazida (Comp. N.º 91) y (R)-N'-(3,5-dimetilbenzoil)-N'(2,2-dimetilpentan-3-il)-1-hidroxi-6-metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[f][1,4,5]oxazaborepin-7-carbohidrazida (Comp. N.º 92)



Ácido 3-acetoxi-4-bromo-2-metilbenzoico



5

Se añadió agua (12 ml) a ácido 4-bromo-3-hidroxi-2-metilbenzoico (5 21,6 mmol) en un matraz Erlenmeyer y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió una solución acuosa al 50% de NaOH (8,06g mezclados con 12 ml de agua, 108 mmol) y la mezcla se agitó durante pocos minutos hasta que la solución fue transparente. Se añadió gota a gota anhídrido acético (2,04 ml, 21,6 mmol) hasta que se alcanzó pH 5; para entonces la mezcla de reacción se convirtió en una suspensión espesa que tenía un color blanquecino. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El análisis por LCMS mostró un pico principal con la masa de producto esperada y el pico polar secundario del material de partida. El pH se ajustó a 2 y el precipitado se filtró. El análisis por LCMS del precipitado lo mostró como una mezcla 3:1 del acetato esperado y el fenol de partida. El filtrado también contenía parte del producto, por lo que todo se combinó, se secó y se adsorbió sobre sílice y se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice usando ISCO. El pico principal se recogió, el disolvente se retiró y el producto se secó al vacío. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,27 (s, 1H), 7,81 - 7,33 (m, 2H), 2,37 (s, 6H), 2,34 (s, 3H).

10

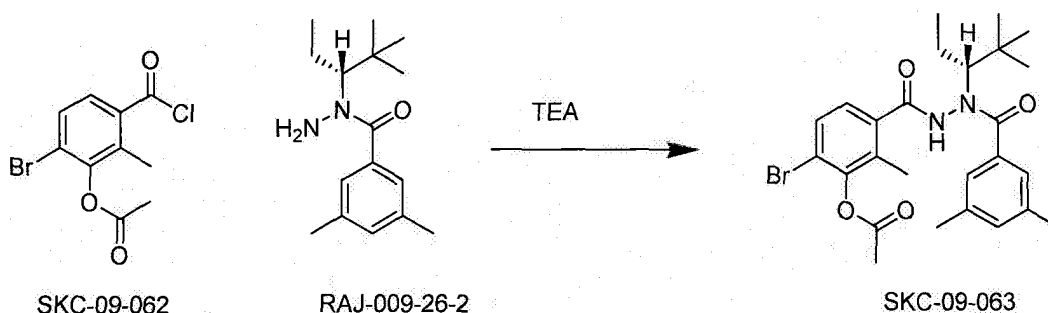
15

20

A una solución del ácido anterior SKC-09-060 (3,3 12,1 mmol) en cloroformo anhidro (12 ml) se le añadieron cloruro de oxalilo (2,12 ml, 24,2 mmol) y 1 gota de DMF. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 1 h. El análisis por LCMS mostró una conversión completa en el cloruro de ácido. Se eliminó el disolvente al vacío en un evaporador rotatorio y se secó para obtener acetato de 6-bromo- 3-(clorocarbonil)-2-metilfenilo (SKC-09-062) en forma de un sólido.

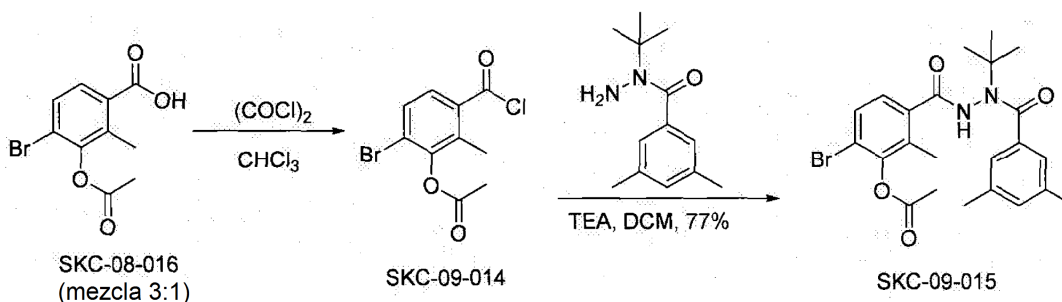
25

Acetato de (*R*)-6-bromo-3-(2-(3,5-dimetilbenzoi)-2-(2,2-dimetilpentan-3-il)hidrazina-1-carbonil)-2-metilfenilo:



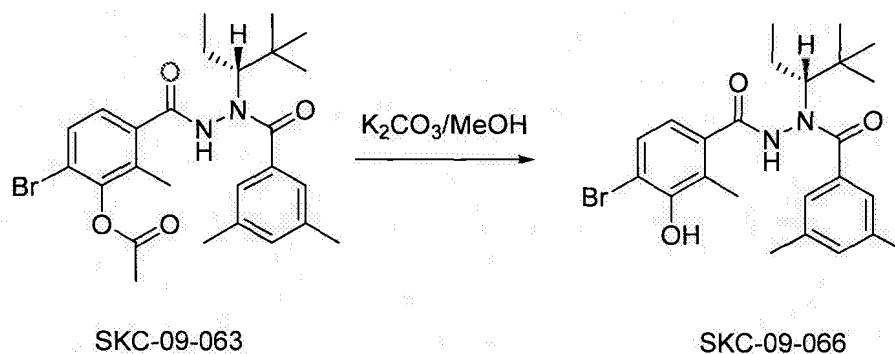
A una solución agitada de (R)-N-(2,2-dimetilpentan-3-il)-3,5-dimetilbenzohidrazida (2,86 10,9 mmol, >95% de e.e.) en DCM anhidro (10 ml) se le añadió TEA (2,288 ml, 16,4 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. A esto, se añadió una solución de DCM (5 ml) del cloruro de ácido (3,5 12,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. El análisis por LCMS después de 30 min mostró que la reacción estaba completa. La mezcla en bruto se adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando ISCO (gradiente de hexano/EtOAc). Las fracciones principales se recogieron y se secaron para obtener un producto sólido incoloro SKC-09-063 (2,2 39%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,47 (d, J = 61,1 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 15,3 Hz, 3H), 6,70 (dd, J = 45,3, 8,0 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 80,7, 9,5 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,24 (d, J = 5,5 Hz, 6H), 1,48 (d, J = 24,5 Hz, 4H), 1,11 - 1,02 (m, 12H), 0,91 (dt, J = 42,5, 7,2 Hz, 5H).

Acetato de 6-bromo-3-(2-(*tert*-butil)-2-(3,5-dimetilbenzoyl)hidrazina-1-carbonil)-2-metilfenilo:



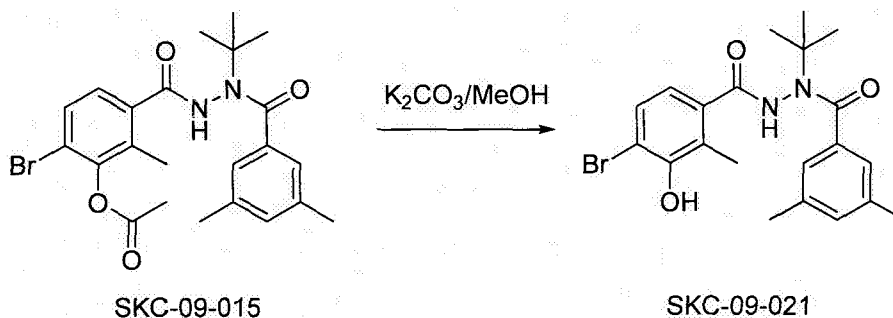
Si siguiendo el mismo procedimiento, el compuesto del título se hizo con un rendimiento del 77% (2,29 g) partiendo de N-(*tert*-butil)-3,5-dimetilbenzohidrazida (1,37 6,2 mmol), TEA (1,3 ml, 9,4 mmol) y cloruro de ácido (2,0 6,9 mmol) en DCM (10 ml). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,68 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,04 (s, 3H), 6,56 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,24 (s, 6H), 1,65 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

(R)-4-bromo-N'-(3,5-dimetilbenzoyl)-N'-(2,2-dimetilpentan-3-il)-3-hidroxi-2-metilbenzohidrazida:



Se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,76 12,8 mmol) a una suspensión incolora de SKC-09-063 (2,2 4,3 mmol) en 20 ml de MeOH a temperatura ambiente. En pocos minutos, el color de la mezcla de reacción se volvió amarillo claro y el acetato comenzó a disolverse. La reacción se completó en 30 min basándose en el análisis por LCMS. Se filtró para retirar el sólido, se aclaró con EtOAc, se eliminó el disolvente al vacío y la mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice en ISCO (gradiente de hexano/EtOAc) para obtener un polvo de color blanco de SKC-09-066 (1,8 89%). LCMS: 477,19 (M+1).

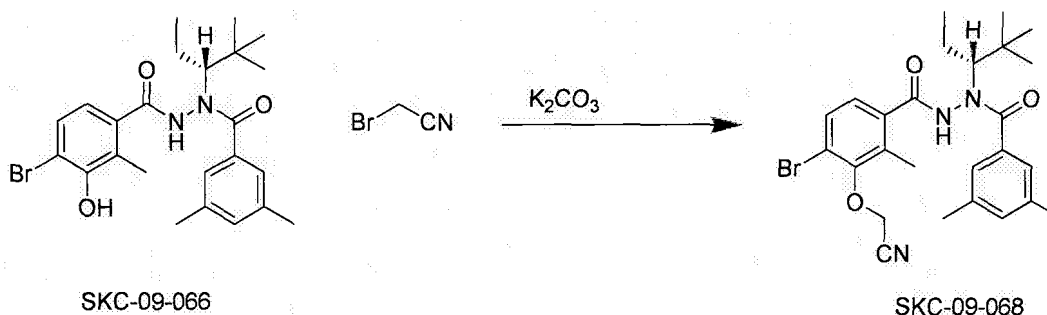
4-Bromo-*N'*-(*terc*-butil)-*N'*-(3,5-dimetilbenzoil)-3-hidroxi-2-metilbenzohidrazida:



- 5 Siguiendo el procedimiento anterior con SKC-09-015 (2,29 4,8 m ml) y  $K_2CO_3$  (1,99 14,5 mmol), en 20 ml de MeOH durante 30 min, se aisló SKC-09-021 después de la trituración en una mezcla de disolvente de pentano/éter (1,83 rendimiento del 88%).  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$  10,47 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 7,30 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,03 (s, 3H), 6,09 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 2,24 (s, 6H), 1,73 (s, 3H), 1,48 (s, 9H).  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO+ 2 gotas de  $D_2O$ )  $\delta$  7,27 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,01 (d,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 6,09 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 2,22 (s, 6H), 1,70 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

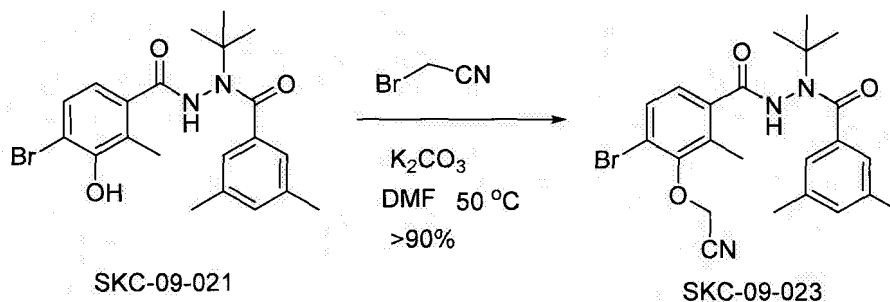
10

(*R*)-4-bromo-3-(cianometoxi)-*N'*-(3,5-dimetilbenzoil)-*N'*-(2,2-dimetilpentan-3-il)-2-metilbenzohidrazida:



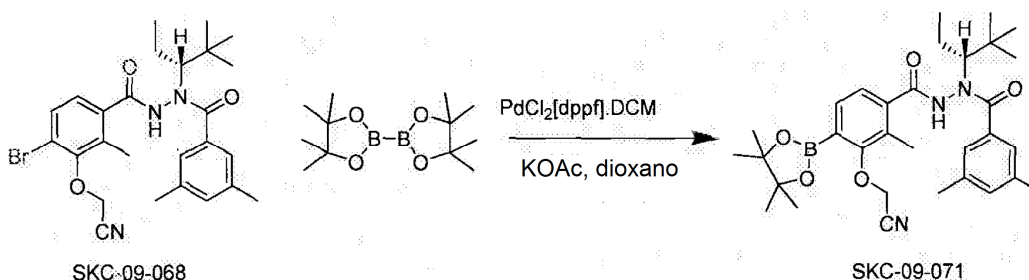
- 15 Se mezclaron juntos SKC-09-066 (1,35 2,8 mmol),  $K_2CO_3$  (0,510 3,7 mmol) y 2-bromoacetronitrilo (0,24 ml, 3,4 mmol) en DMF anhidra (10 ml) en un matraz de fondo redondo en una atmósfera de argón y se calentó a 50 °C. La reacción se completó en 10' (basándose en el análisis por LCMS), el RM incoloro se volvió de color amarillo. Se diluyó con agua, se extrajo en EtOAc y se secó sobre  $MgSO_4$  anh., se filtró y se eliminó el disolvente. La mezcla en bruto se adsorbió sobre sílice y se purificó usando ISCO (columna de sílice de 12 gradiente de hexano/EtOAc). Un
- 20 producto sólido de color blanco SKC-09-068 (1,53 g) se aisló con rendimiento cuantitativo.  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$  10,40 (d,  $J = 59,5$  Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,56 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,16 - 6,95 (m, 3H), 6,58 (dd,  $J = 46,5, 8,2$  Hz, 1H), 5,01 - 4,91 (m, 2H), 4,50 - 4,17 (m, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,25 (d,  $J = 5,1$  Hz, 6H), 1,99 (s, 1H), 1,76 - 1,62 (m, 4H), 1,62 - 1,33 (m, 2H), 1,12 - 0,82 (m, 14H).

25 4-Bromo-*N'*-(*terc*-butil)-3-(cianometoxi)-*N'*-(3,5-dimetilbenzoil)-2-metilbenzohidrazida:



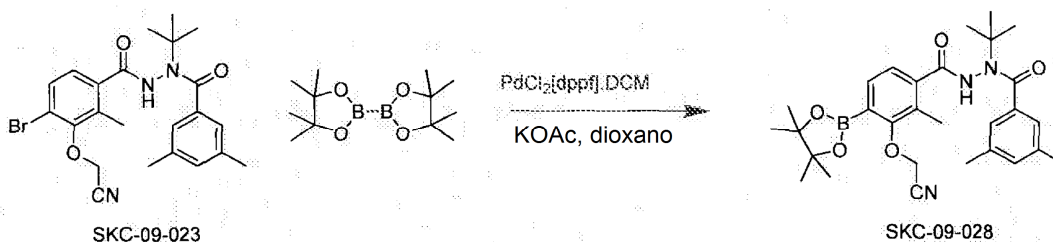
- 30 Se siguió el procedimiento anterior usando SKC-09-021 (1,8 4,2 mmol),  $K_2CO_3$  (0,750 5,4 mmol) y 2-bromoacetronitrilo (0,35 ml, 4,9 mmol) en DMF anhidra (7 ml) a 50 °C. La reacción se completó en 2 h. Después de la cromatografía, se aislaron 1,67g del producto SKC-09-023 con un rendimiento del 85% (LCMS: 473, M+1).

(*R*)-3-(cianometoxi)-*N'*-(3,5-dimetilbenzoil)-*N'*-(2,2-dimetilpentan-3-il)-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzohidrazida:

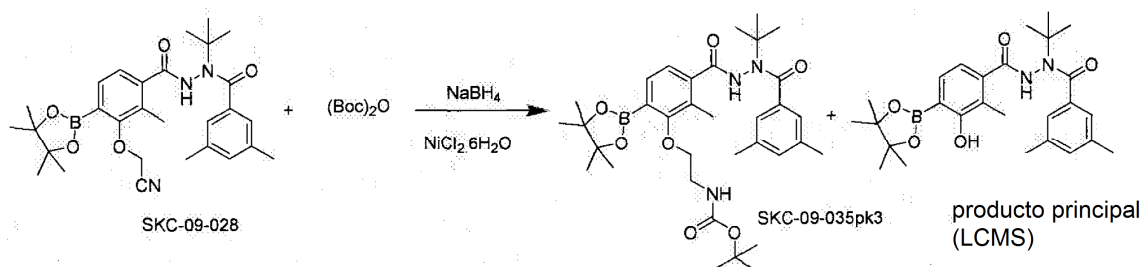


A una solución de SKC-09-068 (1,53 2,9 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadieron KOAc (0,876 8,9 mmol), Pin<sub>2</sub>B<sub>2</sub> (1,13 4,5 mmol). La mezcla se evacuó y se cargó de nuevo con argón, este proceso se repitió tres veces. Se añadió PdCl<sub>2</sub>[dppf].DCM (0,097 0,119 mmol). El RM se evaluó rápidamente y se cargó de nuevo con argón tres veces en total y la reacción se agitó en una atmósfera de argón a 80 °C durante una noche, se enfrió, se filtró y se evaporó. Se añadió agua a la mezcla en bruto y se extrajo con acetato de etilo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando ISCO, el gradiente de disolvente de hexano/EtOAc y SKC-09-071 aislado (0,600 rendimiento del 36%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,39 (dd, *J* = 62,5, 11,4 Hz, 1H), 7,64 - 7,38 (m, 1H), 7,15 - 6,97 (m, 3H), 6,57 (dd, 1H), 4,95 - 4,68 (m, 2H), 4,33 (dd, *J* = 82,4, 10,3 Hz, 1H), 2,25 (d, *J* = 5,9 Hz, 6H), 1,71 - 1,62 (m, 3H), 1,29 (s, 12H), 1,14 - 0,91 (m, 15H).

*N'*-(*tert*-butil)-3-(cianometoxi)-*N'*-(3,5-dimetilbenzoi)-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzohidrazida:



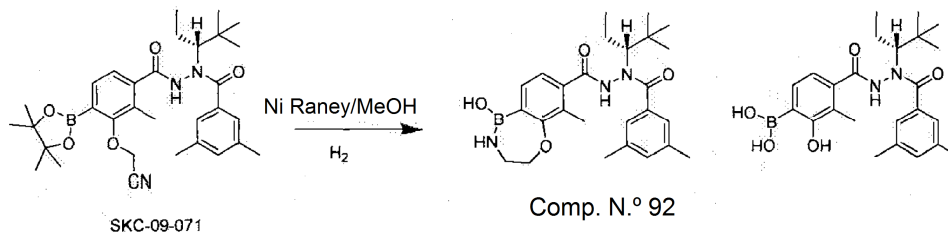
A una solución de SKC-09-023 (1,20 2,5 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se le añadieron KOAc (0,748 7,6 mmol), Pin<sub>2</sub>B<sub>2</sub> (0,968 3,8 mmol). La mezcla se evacuó y se cargó de nuevo con argón, este proceso se repitió tres veces. Se añadió PdCl<sub>2</sub>[dppf].DCM (0,062 0,076 mmol). El RM se evaluó rápidamente y se cargó de nuevo con argón tres veces en total y la reacción se agitó en una atmósfera de argón a 80 °C durante una noche, se enfrió, se filtró y se evaporó. Se añadió agua a la mezcla en bruto y se extrajo con acetato de etilo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando ISCO, gradiente de disolvente de hexano/EtOAc y SKC-09-071 aislado (0,650 rendimiento del 49%, LCMS: 520,41, M+1).



A una solución de MeOH enfriada con hielo (8 ml) del metoxi nitrilo (SKC-09-028, 0,200 0,39 mmol) en un matraz de fondo redondo de dos bocas de 100 ml en una atmósfera de argón se le añadieron Boc-anhídrido y NiCl<sub>2</sub>.hexahidrato. El RM se evaluó rápidamente y se cargó de nuevo con argón tres veces en total y se agitó 0 °C durante 5 min. A esto se le añadió borohidruro sódico en 3 porciones. La solución incolora transparente se volvió de color negro en pocos minutos, también se apreció la formación de muchas burbujas. Se continuó agitando la mezcla de reacción durante una noche permitiendo que se calentara a TA. El análisis por LCMS mostró 3 picos, el pico menos polar con la masa de producto esperada. La reacción se interrumpió por la adición de unas pocas gotas de agua. El eliminó el MeOH al vacío. Después de un tratamiento acuoso y extracción con EtOAc, las fracciones orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anh., se filtraron y se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio. La mezcla en bruto se purificó finalmente usando una columna C18 RediSep (100 g) usando un gradiente de disolvente de acetonitrilo/agua. Se aislaron tres picos y el pico menos polar se caracteriza como la amina N-Boc protegida

(SKC-09-035; 0,040 g) basándose en la  $^1\text{H}$  RMN y LCMS.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$  10,60 - 10,35 (m, 1H), 7,47 - 7,26 (m, 1H), 7,01 (d,  $J$  = 20,0 Hz, 3H), 6,46 - 6,31 (m, 1H), 3,82 - 3,58 (m, 2H), 3,24 (dt,  $J$  = 14,4, 5,6 Hz, 2H), 2,25 (s, 5H), 1,72 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 3H), 1,48 (d,  $J$  = 6,4 Hz, 9H), 1,38 (s, 9H), 1,33-1,25 (m, 12H).

- 5 (*R*)-*N'*-(3,5-dimetilbenzoil)-*N'*-(2,2-dimetilpentan-3-il)-1-hidroxi-6-metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[*f*][1,4,5]oxazaborepin-7-carbohidrazida (Comp. N.º 92):

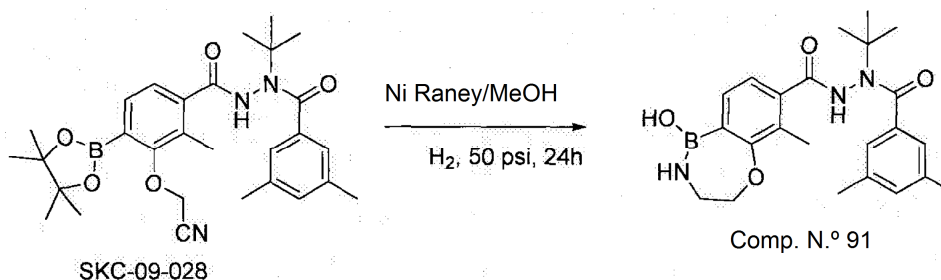


- 10 A una solución de SKC-09-071 (0,500 0,89 mmol) en MeOH (20 ml) en una botella de hidrogenación se añadió a espec. de Raney-Ni (después de aclarar una muestra disponible en el mercado de Ni Raney en agua con MeOH pocas veces). La mezcla se hidrogenó en un agitador Parr durante 24 h (H<sub>2</sub>, 345 kPa (50 psi)). El análisis por LCMS se comprobó, mostró dos picos principales, uno con la masa de producto esperada y el segundo era el compuesto de fenol como se muestra en el esquema. La mezcla en bruto (pH 8,0) se filtró a través de un lecho corto de celite y se eliminó el disolvente al vacío. Se diluyó con agua y se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo. El producto se fue a las fracciones acuosas mientras el subproducto (derivado de fenol) permaneció en la fracción orgánica. La fracción acuosa se acidificó a pH ~3 en un baño de hielo, inmediatamente se extrajo con acetato de etilo. El producto fue a las fracciones de EtOAc, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente al vacío. Finalmente la mezcla en bruto se purificó usando columna de fase inversa por ISCO (columna C18, gradiente de disolvente CH<sub>3</sub>CN/agua) para dar el Comp. N.º 92 (0,233 rendimiento del 56 %). LCMS: 466,3 (M+1).
- 15
- 20

El espectro de  $^1\text{H}$  RMN sugirió que el compuesto es una mezcla; podría ser diferentes tautómeros y/o el equilibrio con la forma abierta y cerrada. Después de añadir 2 gotas de D<sub>2</sub>O a la misma muestra se tomó la  $^1\text{H}$  RMN.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$  10,49 - 9,90 (m, 1H), 8,35 - 7,51 (m, 1H), 7,37 - 6,87 (m, 4H), 6,66 - 5,99 (m, 2H), 4,52 - 3,83 (m, 4H), 3,29 - 2,76 (m, 2H), 2,26 (dd,  $J$  = 19,3, 14,3 Hz, 6H), 1,76 - 1,33 (m, 5H), 1,15 - 0,90 (m, 12H).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO + 2 gotas de D<sub>2</sub>O)  $\delta$  8,37 - 7,15 (m, 2H), 7,15 - 6,94 (m, 3H), 6,59 - 6,22 (m, 1H), 4,29 (dd,  $J$  = 79,9, 10,3 Hz, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,89 (d,  $J$  = 4,8 Hz, 1H), 3,19 - 2,8 (m, 2H), 2,44 - 2,11 (m, 6H), 1,79 - 1,27 (m, 5H), 1,14 - 0,72 (m, 12H).

25

- 30 *N'*-(*tert*-butil)-*N'*-(3,5-dimetilbenzoil)-1-hidroxi-6-metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[*f*][1,4,5]oxazaborepin-7-carbohidrazida (Comp. N.º 91)

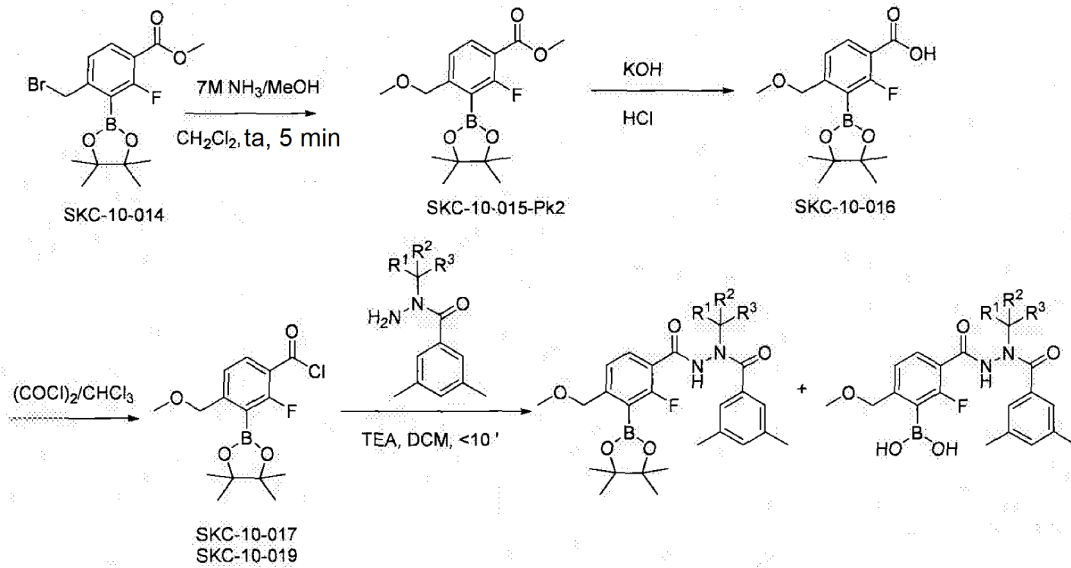


- 35 Siguiendo el procedimiento anterior, el Comp. N.º 91 (0,040 g) se preparó partiendo con SKC-09-028 (240 mg), Ni Raney en una atmósfera de hidrógeno (50 psi) en un agitador Parr. LCMS: 424 (M+1). El espectro de  $^1\text{H}$  RMN sugirió que el compuesto es una mezcla; podría ser diferentes tautómeros y/o el equilibrio con la forma abierta y cerrada.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$  10,54 - 10,09 (m, 1H), 7,81 (dt,  $J$  = 26,6, 11,2 Hz, 1H), 7,29 - 6,94 (m, 4H), 6,52 - 6,03 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 2,95 (d,  $J$  = 26,1 Hz, 3H), 2,28 - 2,14 (m, 6H), 1,78 - 1,68 (m, 3H), 1,48 (d,  $J$  = 4,2 Hz, 9H).
- 40

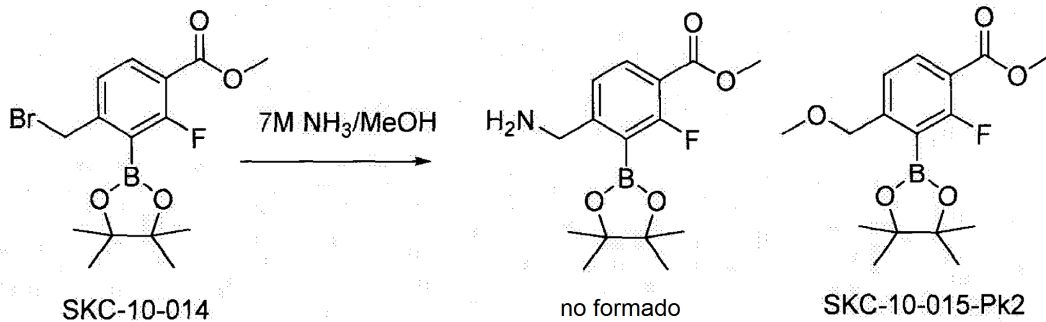
### Ejemplo 15

- 45 Síntesis de *N'*-(*tert*-butil)-*N'*-(3,5-dimetilbenzoil)-2-fluoro-4-(metoximetil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzohidrazida (Comp. N.º 94); Ácido (3-(2-*tert*-butil)-2-(3,5-dimetilbenzoil)hidrazina-1-carbonil)-2-fluoro-6-(metoximetil)fenil)borónico (Comp. N.º 88); (*R*)-*N'*-(3,5-dimetilbenzoil)-*N'*-(2,2-dimetilpentan-3-il)-2-fluoro-4-(metoximetil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzohidrazida (Comp. N.º 87); y ácido (*R*)-(3-(2-(3,5-dimetilbenzoil)-2-(2,2-dimetilpentan-3-il)hidrazina-1-carbonil)-2-fluoro-6-(metoximetil)fenil)borónico (Comp. N.º 86):





2-fluoro-4-(metoximetil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo:



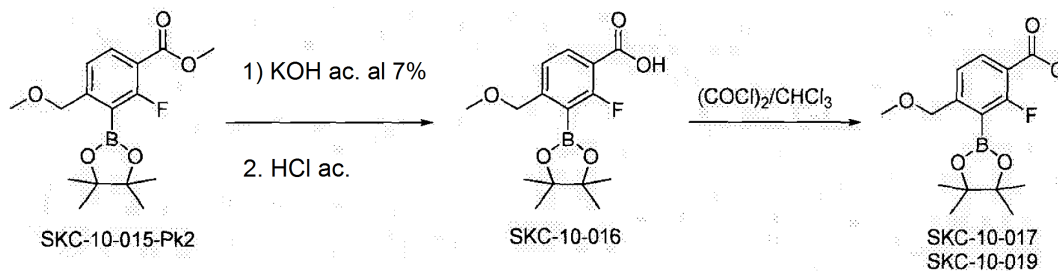
5

A una solución agitada de SKC-10-014 (2 5,4 mmol) en DCM (40 ml) se le añadieron 100 ml de una solución fría de NH<sub>3</sub> en MeOH (de Aldrich) a ta. El análisis por LCMS mostró que la reacción se completó en 15 min. Se eliminó el disolvente al vacío en un evaporador rotatorio, se diluyó con agua y EtOAc, se enfrió la mezcla de reacción en un baño de hielo y se acidificó con HCl 6 N lentamente. Se extrajo inmediatamente la mezcla fría con EtOAc, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente. Se purificó la mezcla en bruto usando una columna RediSep C18 (gradiente de acetonitrilo/agua). La <sup>1</sup>H RMN del producto principal aislado se confirmó como el derivado de metoximetilo (SKC-10-015-Pk2, 1,34 rendimiento del 74%) y no como el compuesto de bencilamina como se esperaba. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,89 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 1,37 (s, 12H). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166,34, 164,98, 150,36, 150,27, 133,42, 122,36, 122,33, 84,28, 77,36, 77,05, 76,73, 73,51, 58,17, 52,21, 24,85.

10

15

Ácido 2-fluoro-4-(metoximetil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico:



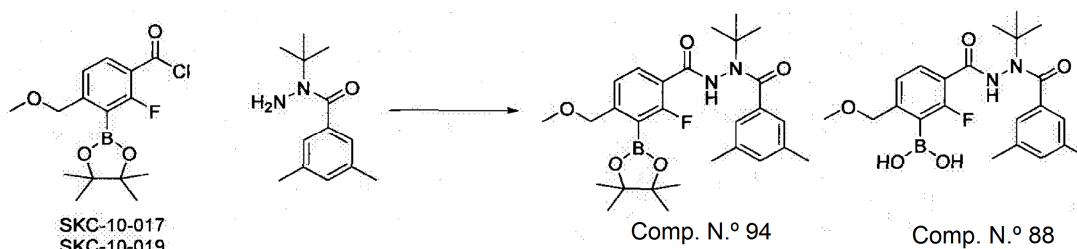
20

A una suspensión agitada del éster anterior SKC-10-015-Pk2 (620 mg, 1,9 mmol) en agua (2 ml) en un baño de hielo, se le añadieron 10 ml de KOH acuoso al 7%. El análisis por LCMS después de 5 min mostró que todo el

material de partida había reaccionado y se observó un nuevo pico polar con la masa de producto esperada. Se añadió lentamente HCl 6 N a la mezcla de reacción agitada a 0 °C, se ajustó el pH ~2, se formó un precipitado de color blanco. Inmediatamente se filtró a través de un embudo de filtró y se recogió el precipitado, se aclaró con agua y después pentano, se secó al vacío para obtener SKC-10-016 (460 mg, rendimiento del 78%) en forma del polvo de color blanco.

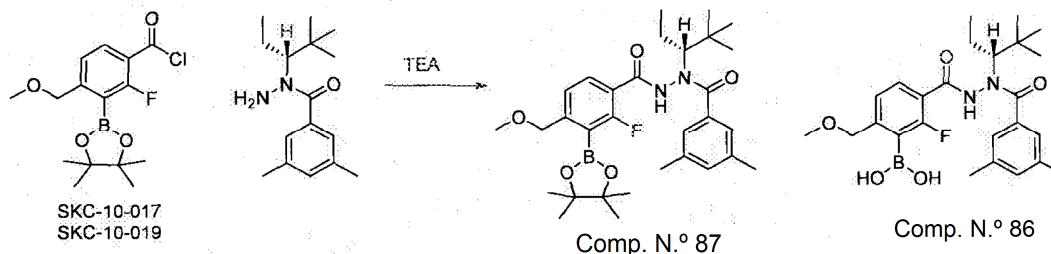
El cloruro de ácido correspondiente (SKC-10-017) hizo por la reacción de SKC-10-016 (350 mg, 1,1 mmol), cloruro de oxalilo (0,19 ml, 2,3 mmol) en 2 ml de cloroformo y 1 gota de DMF a 0 °C. La reacción se completó en <30 min. Se eliminó el disolvente al vacío en un evaporador rotatorio, se secó a alto vacío y se usó tal cual para la siguiente etapa. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,15 (s, 1H), 7,84 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,26 (s, 3H), 1,31 (s, 12H). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO + 2 gotas de H<sub>2</sub>O) δ 7,82 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,24 (s, 3H), 1,29 (s, 12H).

*N'*-(*tert*-butil)-*N'*-(3,5-dimetilbenzoil)-2-fluoro-4-(metoximetil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzohidrazida (Comp. N.º 94) y ácido (3-(2-*tert*-butil)-2-(3,5-dimetilbenzoil)hidrazina-1-carbonil)-2-fluoro-6-(metoximetil)fenilborónico (Comp. N.º 88):



A una solución agitada de *N*-(*tert*-butil)-3,5-dimetilbenzohidrazida (0,300 0,83 mmol) en DCM anhidro (2 ml) se le añadió TEA (0,17 ml, 1,25 mmol) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfría en un baño de agua enfriada con hielo. A esto se le añadió el cloruro de ácido preparado anteriormente (SKC-10-019) y se agitó la mezcla durante pocos minutos. El análisis por LCMS después de 5 minutos mostró un pico principal a 4,02 min, con la masa de producto esperada de 513 (M+1), un pico secundario a 2,98 con una masa que corresponde a la masa de ácido bórico correspondiente de 431 (M+1) y todos los materiales de partida se consumieron. Se eliminó el disolvente al vacío, se adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (Columna RediSep, sílice 24 g), el producto Bpin Comp. N.º 94 eluyó primero en gradiente de hexano/EtOAc y después cambió el disolvente a DCM/MeOH que contenía NH<sub>4</sub>OH al 2% para aislar el 2º producto (Comp. n.º 88). Las fracciones se recogieron, se eliminó el disolvente al vacío en un evaporador rotatorio y finalmente se liofilizó para obtener el Comp. N.º 94 (0,220 rendimiento del 52%) y el Comp. N.º 88 (0,120 rendimiento del 34%) en forma de un polvo. Comp. N.º 94: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,58 (s, 1H), 7,05 (dd, *J* = 26,3, 13,0 Hz, 4H), 6,86 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,24 (s, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,29 (s, 12H). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO + 2 gotas de D<sub>2</sub>O) δ 7,03 (dd, *J* = 24,9, 10,3 Hz, 4H), 6,84 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 1,46 (s, 9H), 1,27 (s, 12H). Comp. N.º 88: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,49 (s, 1H), 8,22 (s, 2H), 7,14 - 6,89 (m, 4H), 6,72 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,24 (s, 6H), 1,48 (s, 9H).

(*R*)-*N'*-(3,5-dimetilbenzoil)-*N'*-(2,2-dimetilpentan-3-il)-2-fluoro-4-(metoximetil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzohidrazida (Comp. N.º 87) y ácido (*R*)-(3-(2-(3,5-dimetilbenzoil)-2-(2,2-dimetilpentan-3-il) hidrazina-1-carbonil)-2-fluoro-6-(metoximetil)fenil)borónico (Comp. N.º 86):

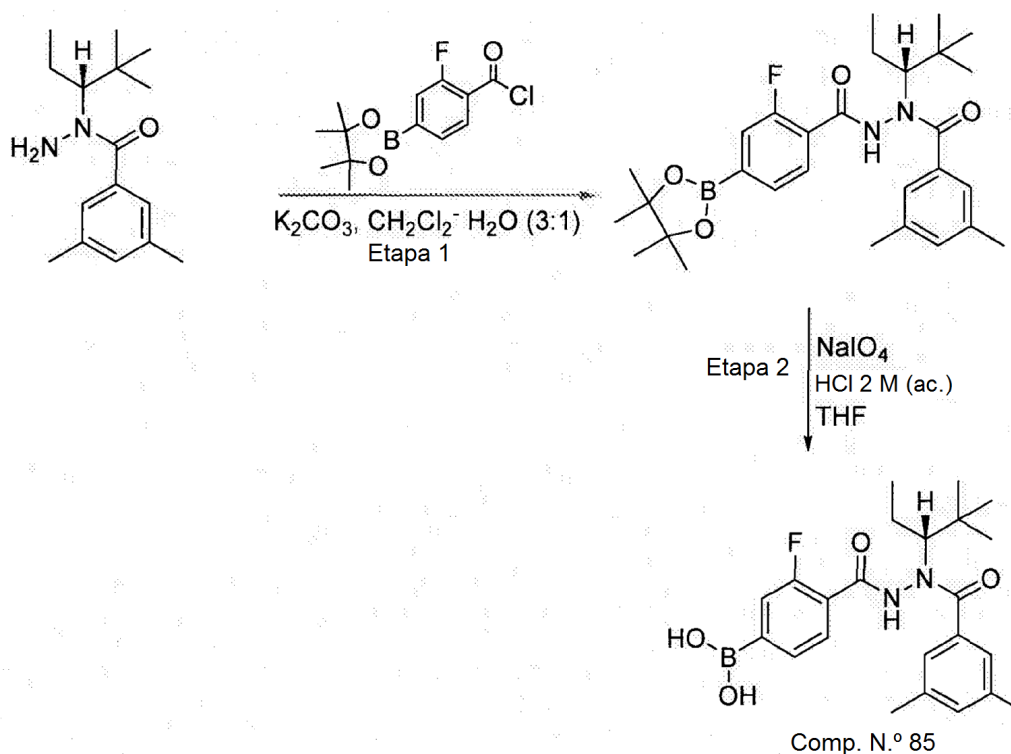


Si siguiendo el procedimiento anterior, se mezclaron juntos (*R*)-*N*-(2,2-dimetilpentan-3-il)-3,5-dimetilbenzohidrazida (0,254 0,97 mmol, >96% de e.e.), TEA (0,202 ml, 1,45 mmol) en DCM (2 ml) seguido del cloruro de ácido, SKC-10-017 (0,350 1,07 mmol) y se agitaron durante 10 minutos, finalmente se purificaron usando cromatografía en columna para obtener el Comp. N.º 87 (0,070 g) y el Comp. N.º 86 (0,100 g) después de una 2ª purificación en una columna RediSepC18 (agua/acetonitrilo, con ácido fórmico al 0,1%) como mezcla de disolvente. Comp. N.º 87: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,36 (d, *J* = 60,2 Hz, 1H), 7,20 - 6,92 (m, 4H), 6,64 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,48-4,20 (m, 3H), 3,21 (s,

- 3H), 2,24 (s, 6H), 1,75 - 1,50 (m, 2H), 1,29 (s, 12H), 1,04 - 0,84 (m, 12H). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO + D<sub>2</sub>O) δ 7,13 - 6,94 (m, 4H), 6,63 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,44 - 4,00 (m, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 1,68 - 1,51 (m, 2H), 1,28 (d, *J* = 12,5 Hz, 12H), 1,03 - 0,81 (m, 12H). Comp. N.º 86: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,29 (d, *J* = 54,2 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 23,6 Hz, 2H), 7,22 - 6,92 (m, 4H), 6,54 (dd, *J* = 13,1, 5,7 Hz, 1H), 4,43-4,34 (m, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,25 (s, 6H), 1,76 - 1,38 (m, 2H), 1,09 - 0,95 (m, 12H). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO+ 2 gotas de D<sub>2</sub>O) δ 7,14 - 6,86 (m, 4H), 6,55 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,44 - 4,15 (m, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 1,68 -1,48 (m, 2H), 1,06 - 0,91 (m, 12H).

### Ejemplo 16

- 10 Síntesis de ácido (R)-4-(2-(3,5-dimetilbenzoil)-2-(2,2-dimetilpentan-3-il)hidrazina-1-carbonil)-3-fluorofenil)borónico (Comp. N.º 85)



#### 15 Etapa 1

En un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con una barra de agitación magnética se añadieron (R)-N-(2,2-dimetilpentan-3-il)-3,5-dimetilbenzohidrazida (1,317 5,02 mmol) en 7 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y una solución de carbonato potásico (1,388 10,04 mmol) en agua destilada (4 ml) se enfriaron en un baño de hielo a 0 - 4 °C y se agitaron durante 10 min. Se añadió cloruro de 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoílo (1,714 6,02 mmol) en forma de una solución en 3,5 ml de diclorometano. La reacción se agitó a 0-4 °C durante 30 min, el baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La reacción se analizó por LCMS y mostró que la reacción estaba completa. La capa orgánica se separó usando una columna de separador de fases Biotage y se transfirió a una columna de 40g Rediseq SiO<sub>2</sub> en el sistema de HPLC ISCO. El compuesto se eluyó con EtOAc al 0-100% - hexanos y después con MeOH al 10% - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron en un evaporador rotatorio para dar el compuesto deseado en forma de una espuma de color blanquecino (1,518 rendimiento del 59%). MS (ESI) calc. para C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>BFN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 511, observado 511.

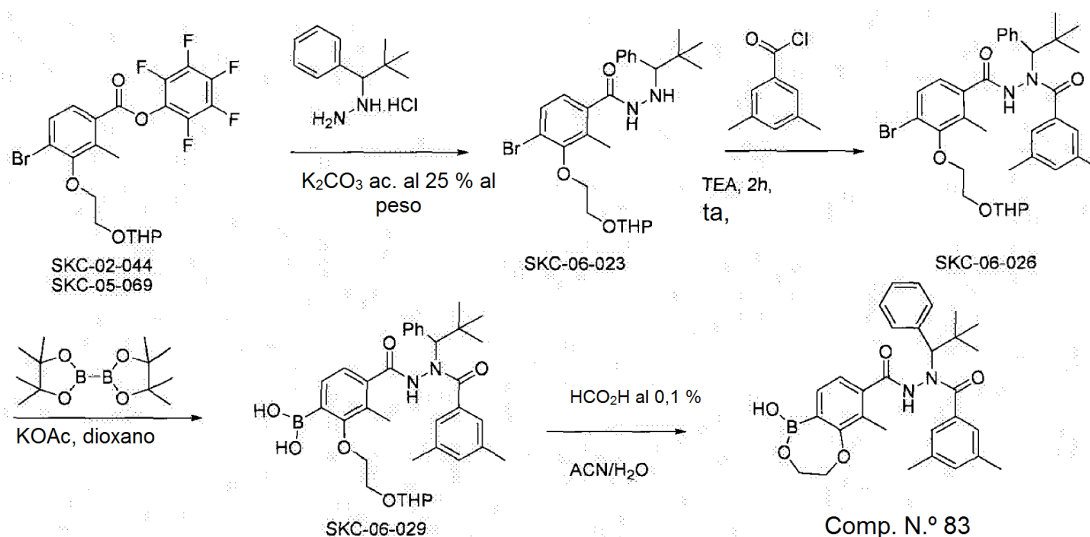
#### Etapa 2

Una solución de ((R)-N'-(3,5-dimetilbenzoil)-N'-(2,2-dimetilpentan-3-il)-2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzohidrazida (1,518 2,97 mmol) en THF (24 ml) y agua (6 ml) se trató con peryodato sódico (2,148 10,04 mmol) y HCl (2,0 M) (3,77 ml, 7,53 mmol) y la mezcla de color amarillo resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se filtró y los sólidos se lavaron con EtOAc. El filtrado se diluyó con 10 ml H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo resultante se eluyó con EtOAc al 0-100% - hexanos y después con MeOH al 10% - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en un sistema de HPLC ISCO. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron a presión reducida en un evaporador rotatorio para proporcionar el Comp. N.º 85 en forma de un polvo

de color blanco (1,25 rendimiento del 58%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$  10,47 - 10,30 (d, 1H), 8,33 (s, 2H), 7,57 - 7,49 (m, 2H), 7,17 - 7,00 (m, 3H), 6,63 - 6,60 (t, 1H), 4,44 - 4,24 (d, 1H), 2,26 (s, 6H), 1,66 - 1,46 (m a, 2H), 1,11-0,96 (m, 12H); MS (ESI) calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{BFN}_2\text{O}_4$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 429, observado 429.

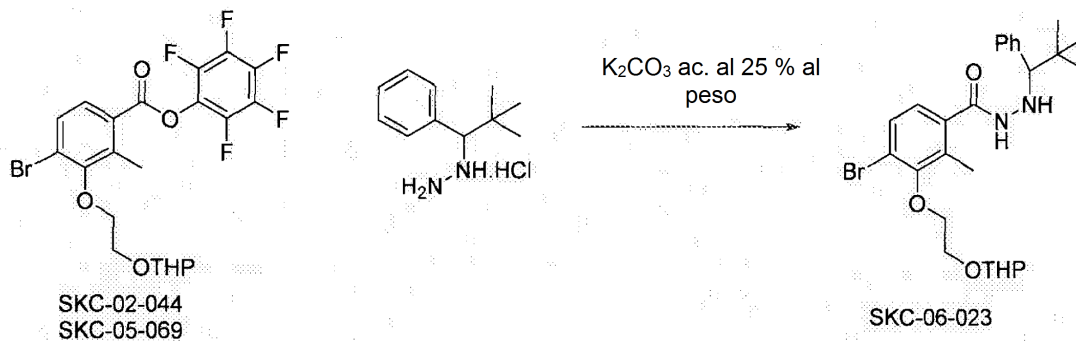
## 5 Ejemplo 17

Síntesis de  $N'$ -(2,2-dimetil-1-fenilpropil)- $N'$ -(3,5-dimetilbenzoil)-1-hidroxi-6-metil-3,4-dihidro-1H-benzo[c][1,5,2]dioxaborepin-7-carbohidrazida (Comp. N.º 83)



10

4-Bromo- $N'$ -(2,2-dimetil-1-fenilpropil)-2-metil-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzohidrazida:

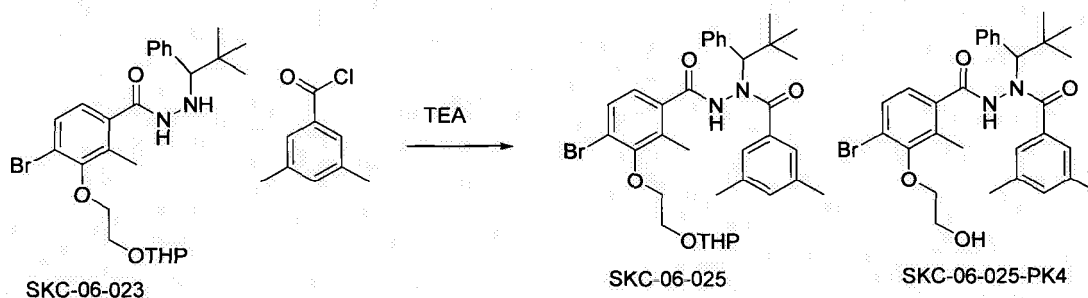


15

Se añadió EtOAc (6 ml) a una solución agitada de una solución acuosa al 25 % en peso de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,947g  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en 6 ml de agua) en un matraz de fondo redondo a temperatura ambiente. A esto se le añadió clorhidrato de (2,2-dimetil-1-fenilpropil)hidrazina (0,736 3,43 mmol), seguido del compuesto Pf éster (SKC-05-069, 1,20 2,28 mmol) disuelto en EtOAc (6 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por LCMS mostró un pico principal a 4,77 con una masa de 521,14. Después del tratamiento ac. y la extracción con EtOAc, las fracciones orgánicas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio al vacío. Finalmente, se purificó por cromatografía en columna usando una columna RediSep (sílice 40 gradiente de disolvente de hexano/EtOAc) y se aisló el producto esperado en 1,15g de SKC-06-023 (1,15 rendimiento del 97%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9,43 (d,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 7,54 - 7,13 (m, 6H), 6,67 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 5,39 (dd,  $J = 5,5, 4,3$  Hz, 1H), 4,78 - 4,46 (m, 1H), 3,97 - 3,59 (m, 6H), 3,44 (dd,  $J = 10,6, 5,4$  Hz, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,78 - 1,38 (m, 7H), 1,24 (s, 1H), 0,93 (s, 9H).

4-Bromo- $N'$ -(2,2-dimetil-1-fenilpropil)- $N'$ -(3,5-dimetilbenzoil)-2-metil-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzohidrazida:

30

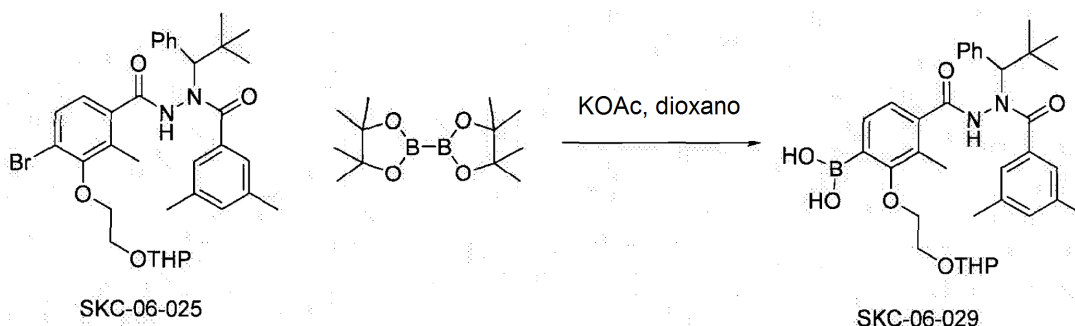


5 A una solución de SKC-06-023 (0,600 1,16 mmol) en 3 ml de DCM se le añadió el cloruro de ácido (0,195 1,16 mmol). La solución se volvió transparente. Se añadió gota a gota TEA (0,161 ml, 1,16 mmol), y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por LCMS

10 mostró un pico con la masa de producto esperada de 651,09 (M+1) y otro con una masa de 569,01 La mezcla de reacción se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó usando un sistema ISCO (Columna RediSep, sílice de 24 gradiente de hexano/EtOAc). El producto se eluyó con EtOAc ~30% en hexano para dar 0,230g (rendimiento del 30%) del producto esperado SKC-06-025. El compuesto SKC-06-025-pico 4 eluyó con EtOAc ~40% en hexano y se caracterizó como el derivado de 2-hidroxietoxi (0,450 rendimiento del 69%). La reacción se repitió y la purificación se

15 hizo en una columna RediSep (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> pH= 7, 24 g) y se aisló el producto esperado (rendimiento del 46%). La desprotección del grupo THP no se observa en este caso. <sup>1</sup>H RMN de SKC-06-025; (400 MHz, DMSO) δ 10,67 (s, 1H), 7,48 (dd, J = 7,4, 3,7 Hz, 3H), 7,36 - 7,19 (m, 4H), 7,14 (s, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,66 (dd, J = 8,3, 3,9 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,73 - 4,53 (m, 2H), 3,97 - 3,59 (m, 6H), 3,52 - 3,38 (m, 2H), 2,24 (s, 6H), 1,78 - 1,42 (m, 9H), 1,35 (s, 3H), 1,08 (s, 9H). <sup>1</sup>H RMN de SKC-06-025 PK4; (400 MHz, DMSO) δ 10,67 (s, 1H), 7,57 - 7,43 (m, 3H), 7,37 - 7,25 (m, 3H), 7,15 (s, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,64 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,77 (s a, 1H), 4,85 (s, 1H), 3,68 (dd, J = 24,1, 4,7 Hz, 4H), 2,24 (s, 6H), 1,37 (s, 4H), 1,08 (s, 10H).

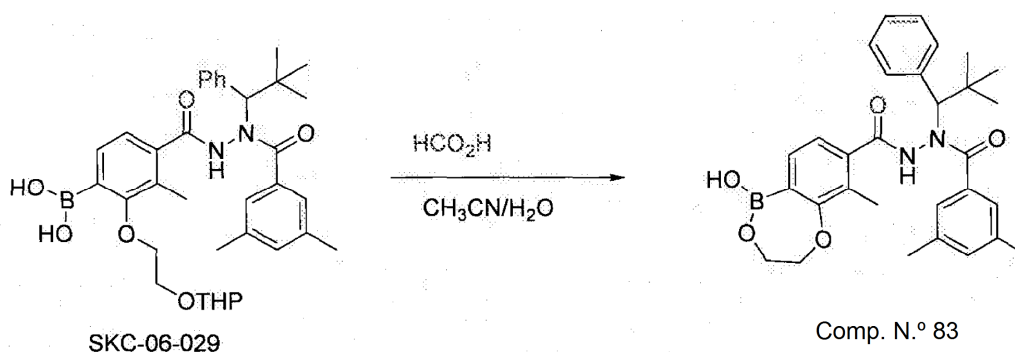
20 Ácido (4-2-(2,2-dimetil-1-fenilpropil)-2-(3,5-dimetilbenzoi)hidrazina-1-carbonil-3-metil-2-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)borónico:



25 A una solución de SKC-06-025 (0,410 0,63 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se le añadieron KOAc (0,185 1,88 mmol), Pin<sub>2</sub>B<sub>2</sub> (0,240 0,94 mmol). La mezcla se evacuó y se cargó de nuevo con argón, este proceso se repitió tres veces. Se añadió un aducto de PdCl<sub>2</sub>[dppf].DCM (0,015 0,02 mmol). El RM se evaluó rápidamente y se cargó de nuevo con argón tres veces en total y la reacción se agitó y se ajustó en calor a 80 °C. Accidentalmente, la temperatura pasó a 190 °C y la mezcla de reacción se volvió de color rojo claro a color pardo oscuro. La reacción se detuvo en 10 min. El análisis por LCMS mostró un pico principal a 5,35 con la masa de producto esperada del compuesto Bpin (697,32, M+1) y un pico secundario a 4,80 con una masa de 571,34 corresponde al producto secundario con boro adjunto. Se enfrió la mezcla de reacción, se filtró y se eliminó el disolvente al vacío. La mezcla en bruto se adsorbió sobre

30 alúmina neutra y se purificó usando una columna RediSep (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> pH = 7, 24 g). El subproducto se eluyó con EtOAc ~15% en hexano y el producto principal se eluyó con EtOAc al 90% en hexano y se obtuvieron 0,041g del compuesto del título SKC-09-029. Parece que Bpin se hidrolizó en ácido borónico (basándose en el análisis por LCMS: 615,24 M+1). Se ejecutó la misma columna de nuevo en gradiente de MeOH/DCM y se aislaron 0,196g más del derivado de ácido borónico (SKC-06-029, 0,237g en total, rendimiento del 61%). LCMS: 615,24 (M+1). Se usó tal cual en la siguiente etapa.

40 N'-2,2-dimetil-1-fenilpropil)-N'-(3,5-dimetilbenzoi)-1-hidroxi-6-metil-3,4-dihidro-1H-benzo[c][1,5,2 dioxaborepin-7-carbohidrazida:



El derivado de ácido borónico sintetizado anteriormente (SKC-06-030, 0,236 g) se agitó con 10 ml de una mezcla de agua/acetronitrilo que contenía ácido fórmico (10 ml de agua: 20 ml de acetronitrilo y 0,5 ml de ácido fórmico) a 40 °C durante una noche. El análisis por LCMS lo mostró como una reacción limpia, pico individual a 4,22 con la masa de producto esperada de 515,28 (M+1). El disolvente se eliminó y el residuo se purificó usando una columna RediSep (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> pH = 7, 24 gradiente de disolvente de diclorometano/MeOH). El producto se eluyó con MeOH ~7% en una mezcla de DCM. Después del secado de las fracciones, el Comp. N.º 83 (0,140 rendimiento del 71%) se aisló en forma de un sólido. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,63 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,55 - 6,78 (m, 8H), 6,44 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,24 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 4,08 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 2,25 (s, 6H), 1,26 (s, 3H), 1,08 (d, J = 12,0 Hz, 9H).

### Ejemplo 18

#### 15 Actividad *in vitro*

Los compuestos representativos de la divulgación se sometieron a ensayo a fin determinar la actividad biológica en un ensayo de conmutador génico *in vitro* (Tablas 1 y 1A). Los ensayos de conmutador génico se divulgan, *por ejemplo*, en las patentes de Estados Unidos N.º 8.076.517; 7.456.315; 7.304.161; y 6.258.603.

#### 20 Producción de líneas celulares estables

Las células CHO-K1 se transfectaron de manera estable con un plásmido (RS-1, figura 1) que codifica la luciferasa de luciérnaga (fLUC) bajo el control de RheoSwitch®, dando como resultado la línea celular estable CHO-K1\_RS-1. Se creó un banco de células maestras que contenía aproximadamente 100 viales con 5 x 10<sup>6</sup> células por vial. Un vial de CHO-K1\_RS-1 se descongeló y se cultivó durante dos semanas antes de cada cribado de potencia *in vitro*. La secuencia de ácido nucleico de RS-1 que muestra la ubicación de los componentes se presenta en las figuras 2A-2E.

#### 30 Prueba de potencia

Veinticuatro (24) horas antes del tratamiento con el control y los compuestos de ensayo las células CHO-K1\_RS-1 se sembraron en placas de cultivo celular de 384 pocillos de color blanco opaco en un nivel de 3.600 células por pocillo en 30 µl de medio de cultivo. Las células se incubaron en una incubadora de CO<sub>2</sub> humidificado a 37 °C hasta el tratamiento del compuesto.

Los compuestos se prepararon a 25 mM en DMSO seco al 100 % y se almacenaron a temperatura ambiente en tubos de 1 ml sellados antes de la posterior dilución y realización del ensayo. El día del tratamiento de las células, los tubos que contenían los compuestos de control y de ensayo se seleccionaron y los ligandos se transfirieron a una placa de polipropileno de 96 pocillos para su posterior dilución. Los compuestos se diluyeron en 100 % de DMSO seco en una serie de diluciones de 8 puntos y 10 veces de 25 mM a 2,5 nM utilizando el manipulador de líquidos automatizado Biomek FX.

A continuación, los compuestos diluidos se transfirieron a cada pocillo de la placa de polipropileno de 384 pocillos por cuadruplicado, lo que dio como resultado una sola placa de 384 pocillos con cuatro réplicas de cada dilución de compuesto en un cuadrante diferente de la placa. Cada pocillo de la placa de 384 pocillos recibió 20 µl de compuesto diluido. Las placas de 384 pocillos que contenían el compuesto diluido y las placas que contenían células en cultivo se cargaron en el Biomek FX y 30 nl de compuesto se suministró a cada pocillo que contenía células utilizando una herramienta V&P. Scientific Pin de 384 clavijas. La dilución de 1000 veces resultante (30 nl a 30 µl) generó un intervalo de dosis final de 25 µM a 2,5 pM en 0,1 % de DMSO. Se produjeron dos placas replicadas para suministrar una placa dedicada para el ensayo de expresión de luciferasa y el ensayo de viabilidad celular de APH.

Las células se incubaron con el compuesto durante 24 horas en una incubadora de CO<sub>2</sub> humidificada a 37 °C. Después de la incubación, las células se sometieron a ensayo para determinar la expresión de luciferasa (ensayo de

fLUC ) usando el ensayo Steady Glo de Promega. Las células se equilibraron a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de la adición del reactivo. Se añadieron treinta microlitros (30  $\mu$ l) de reactivo de ensayo se añadieron a cada pocillo de la placa de 384 pocillos utilizando el Biomek FX. El reactivo se incubó con las células durante 10-120 minutos antes de la lectura en un luminómetro L de Molecular Devices Spectramax. Los reactivos de ensayo se prepararon según las instrucciones del fabricante.

## Análisis de datos

Los datos de expresión de luciferasa se normalizaron a la señal de la línea inicial a partir de las células tratadas con DMSO solo. La relación de la señal de las células tratadas respecto de las células tratadas con vehículo se representó gráficamente y la regresión no lineal se realizó utilizando el software Graph Pad Prism. Se generaron datos de  $EC_{50}$ ,  $(\log)EC_{50}$  y de la pendiente de Hill. La expresión de genes indicadores, por ejemplo, la expresión de luciferasa, sirve como sustituto de la expresión de un gen de interés. Véase, *por ejemplo*, los documentos US 2009/0123441 y WO 2011/119773.

Tabla 1

Comp. N.º	Config. R <sup>1</sup> /R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Ensayo de fLUC EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
1	aquiral	2-CH <sub>3</sub> , 3-B(OH) <sub>2</sub> -Ph	3,5-di-CH <sub>3</sub> -Ph	Me	Me	Me	0,872 (2)
2	R	2-CH <sub>3</sub> , 3-B(OH) <sub>2</sub> -Ph	3,5-di-CH <sub>3</sub> -Ph	nPr	H	tBu	0,78 (4)
3	aquiral	2-Cl, 3-B(OH) <sub>2</sub> -Ph	3,5-di-CH <sub>3</sub> -Ph	Me	Me	Me	1,66 (2)
4	R	2-Cl, 3-B(OH) <sub>2</sub> -Ph	3,5-di-CH <sub>3</sub> -Ph	nPr	H	tBu	0,066(2)
5	aquiral	2-F, 3-B(OH) <sub>2</sub> -Ph	3,5-di-CH <sub>3</sub> -Ph	Me	Me	Me	0,3
6	R	2-F, 3-B(OH) <sub>2</sub> -Ph	3,5-di-CH <sub>3</sub> -Ph	nPr	H	tBu	0,09267
7	aquiral	4-B(OH) <sub>2</sub> -Ph	3,5-di-CH <sub>3</sub> -Ph	Me	Me	Me	1,01 (2)
8	R	4-B(OH) <sub>2</sub> -Ph	3,5-di-CH <sub>3</sub> -Ph	nPr	H	tBu	0,103 (2)
9	aquiral	2-CH <sub>3</sub> , 4-B(OH) <sub>2</sub> -Ph	3,5-di-CH <sub>3</sub> -Ph	Me	Me	Me	1,421
10	R	2-iPr-4-B(OH) <sub>2</sub> -Ph	3,5-di-CH <sub>3</sub> -Ph	nPr	H	tBu	1,243
11	aquiral	2-iPr-4-B(OH) <sub>2</sub> -Ph	3,5-di-CH <sub>3</sub> -Ph	Me	Me	Me	14,1
12	aquiral	2-F, 4-B(OH) <sub>2</sub> -Ph	3,5-di-CH <sub>3</sub> -Ph	Me	Me	Me	0,2714
13	R	2-F, 4-B(OH) <sub>2</sub> -Ph	3,5-di-CH <sub>3</sub> -Ph	nPr	H	tBu	0,064 (3)
14	R	2-F-4-B(OH) <sub>2</sub> -Ph	3,5-di-CH <sub>3</sub> -Ph	tBu	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F	0,203
15	R	2-F-4-B(OH) <sub>2</sub> -Ph	3,5-di-CD <sub>3</sub> -Ph	Et	H	tBu	0,05227
16	R	2-F-4-B(OH) <sub>2</sub> -Ph	4-N-3,5-di-CH <sub>3</sub> -Ph	Et	H	tBu	7864
17	R	2-F-4-B(OH) <sub>2</sub> -Ph	2,6-N-3,5-di-CH <sub>3</sub> -Ph	Et	H	tBu	9,302
18	racémico	2-F-4-B(OH) <sub>2</sub> -Ph	3,5-di-CH <sub>3</sub> -Ph	Et	H	Ph	0,2033
19	racémico	2-F-4-B(OH) <sub>2</sub> -Ph	3,5-di-CD <sub>3</sub> -Ph	Et	H	Ph	0,2581
20	R	2-Cl-4-B(OH) <sub>2</sub> -Ph	3,5-di-CH <sub>3</sub> -Ph	Et	H	tBu	0,1832
21	aquiral	2-Cl-4-B(OH) <sub>2</sub> -Ph	3,5-di-CH <sub>3</sub> -Ph	Me	Me	Me	1,627
22	R	3-F-4-B(OH) <sub>2</sub> -Ph	3,5-di-CH <sub>3</sub> -Ph	nPr	H	tBu	0,1051
23	aquiral	3-F-4-B(OH) <sub>2</sub> -Ph	3,5-di-CH <sub>3</sub> -Ph	Me	Me	Me	1,797
24	R	2,6,-di-F-4-B(OH) <sub>2</sub> -Ph	3,5-di-CH <sub>3</sub> -Ph	nPr	H	tBu	0,08573
25	aquiral	2,6,-di-F-4-B(OH) <sub>2</sub> -Ph	3,5-di-CH <sub>3</sub> -Ph	Me	Me	Me	0,7956
26	R	2-CH <sub>3</sub> , 3-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> , 4-B(OH) <sub>2</sub> -Ph	3,5-di-CH <sub>3</sub> -Ph	Et	H	tBu	1,67 (3)

## ES 2 683 329 T3

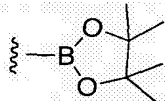
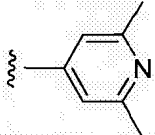
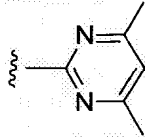
27	R	2-CH <sub>3</sub> , 3-OCH <sub>3</sub> , 4-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> B(OH) <sub>2</sub> -Ph	3,5-di-CH <sub>3</sub> -Ph	nPr	H	tBu	0,27 (5)
28	R	2-CH <sub>3</sub> , 3-OCHF <sub>2</sub> , 4-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> B(OH) <sub>2</sub> -Ph	3,5-di-CH <sub>3</sub> -Ph	nPr	H	tBu	0,0577 (7)
29	R	2-CH <sub>3</sub> -3-OCH <sub>3</sub> -4-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Bpin-Ph	3,5-di-CH <sub>3</sub> -Ph	nPr	H	tBu	0,24/13
30	R	2-CH <sub>3</sub> -3-OCHF <sub>2</sub> -4-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Bpin-Ph	3,5-di-CH <sub>3</sub> -Ph	nPr	H	tBu	0,0508 (3)
31	racémico	2-CH <sub>3</sub> , 3-OCH <sub>3</sub> -Ph	2-B(OH) <sub>2</sub> -Ph	Et	H	tBu	25
32	racémico	2-CH <sub>3</sub> , 3-OCH <sub>3</sub> -Ph	3-B(OH) <sub>2</sub> -Ph	Et	H	tBu	2,884
33	R	2-CH <sub>3</sub> , 3-OCH <sub>3</sub> -Ph	3-CH <sub>3</sub> , 5-B(OH) <sub>2</sub> -Ph	Et	H	tBu	0,191(3)
34	racémico	2-CH <sub>3</sub> , 3-OCH <sub>3</sub> -Ph	2-F, 5-B(OH) <sub>2</sub> -Ph	Et	H	tBu	25
35	racémico	2-CH <sub>3</sub> , 3-OCH <sub>3</sub> -Ph	3-F, 5-B(OH) <sub>2</sub> -Ph	Et	H	tBu	2,595
36	racémico	2-CH <sub>3</sub> , 3-OCH <sub>3</sub> -Ph	3-NO <sub>2</sub> , 5-B(OH) <sub>2</sub> -Ph	Et	H	tBu	> 25
37	racémico	2-CH <sub>3</sub> , 3-OCH <sub>3</sub> -Ph	3-OCH <sub>3</sub> ,5-B(OH) <sub>2</sub> -Ph	Et	H	tBu	2,112
39	R	2-CH <sub>3</sub> , 3-OCH <sub>3</sub> -Ph	3-CH <sub>3</sub> -5-Bpin-Ph	Et	H	tBu	0,1684
40	aquiral	2-Et, 3-OCH <sub>3</sub> -Ph	4-B(OH) <sub>2</sub> -Ph	Me	Me	Me	5,245
41	racémico	2-CH <sub>3</sub> -3-Bpin-Ph	2-CH <sub>3</sub> -3-Bpin-Ph	nPr	H	tBu	~ 14(2)
42	R	3-CH <sub>3</sub> , 5-B(OH) <sub>2</sub> -Ph	3-CH <sub>3</sub> , 5-B(OH) <sub>2</sub> -Ph	Et	H	tBu	25
43	aquiral	2-CH <sub>3</sub> -3-Bpin-Ph	3,5-di-CH <sub>3</sub> -Ph	Me	Me	Me	1,42 (2)
44	racémico	2-CH <sub>3</sub> -3-Bpin-Ph	3,5-di-CH <sub>3</sub> -Ph	nPr	H	tBu	0,25 (2)
45	R	2-CH <sub>3</sub> -3-Bpin-Ph	3,5-di-CH <sub>3</sub> -Ph	nPr	H	tBu	0,122 (2)
46	racémico	2-CH <sub>3</sub> -3-Bpin-Ph	3-CH <sub>3</sub> -5-Cl-Ph	nPr	H	tBu	0,24 /25
47	racémico	2-CH <sub>3</sub> -3-Bpin-Ph	3,5-di-OCH <sub>3</sub> -4-CH <sub>3</sub> -Ph	Et	H	tBu	1,64(2)
48	racémico	2-CH <sub>3</sub> -3-Bpin-Ph	2,5-di-OCH <sub>3</sub> -Ph	nPr	H	tBu	22,2(2)
49	racémico	2-CH <sub>3</sub> -3-Bpin-Ph	2-OH-3-N	nPr	H	tBu	> 25 (2)
50	aquiral	3-B(OH)-OCH <sub>2</sub> -4-Ph	3,5-di-CH <sub>3</sub> -Ph	Me	Me	Me	1,2 (2), 7,5, 25
51	racémico	3-B(OH)-OCH <sub>2</sub> -4-Ph	3,5-di-CH <sub>3</sub> -Ph	Et	H	tBu	0,432(2)
52	R	3-B(OH)-OCH <sub>2</sub> -4-Ph	3,5-di-CH <sub>3</sub> -Ph	Et	H	tBu	0,287(2)
53	S	3-B(OH)-OCH <sub>2</sub> -4-Ph	3,5-di-CH <sub>3</sub> -Ph	Et	H	tBu	1,0(2)
54	S	3-B(OH)-OCH <sub>2</sub> -4-Ph	3,5-di-CD <sub>3</sub> -Ph	Et	H	tBu	9,1(2)
55	aquiral	3-B(OH)-OCH <sub>2</sub> -4-Ph	2,6-N-3,5-di-CH <sub>3</sub>	Me	Me	Me	>25
56	R	3-B(OH)-OCH <sub>2</sub> -4-Ph	2,6-N-3,5-di-CH <sub>3</sub>	Et	H	tBu	>25
57	aquiral	3-B(OH)-OCH <sub>2</sub> -4-Ph	4-N-3,5-di-CH <sub>3</sub>	Me	Me	Me	>25
58	aquiral	2-F, 3-B(OH)-OCH <sub>2</sub> -4-Ph	3,5-di-CH <sub>3</sub> -Ph	Me	Me	Me	0,64 (4)
59	R	2-F, 3-B(OH)-OCH <sub>2</sub> -4-Ph	3,5-di-CH <sub>3</sub> -Ph	Et	H	tBu	0,108 (3)
60	R	2-F, 3-B(OH)-OCH <sub>2</sub> -4-Ph	3,5-di-CD <sub>3</sub> -Ph	Et	H	tBu	0,1227
61	S	2-F, 3-B(OH)-OCH <sub>2</sub> -4-Ph	3,5-di-CH <sub>3</sub> -Ph	Et	H	tBu	5,8 (2)
62	S	2-F, 3-B(OH)-OCH <sub>2</sub> -4-Ph	3,5-di-CD <sub>3</sub> -Ph	Et	H	tBu	0,803 (2)
64	aquiral	2-F, 3-B(Bu)OCH <sub>2</sub> -4-Ph	Ph	Me	Me	Me	25 / >25
65	aquiral	2-F, 3-CH <sub>2</sub> OB(OH)-4-Ph	3,5-di-CH <sub>3</sub> -Ph	Me	Me	Me	3,184
66	aquiral	2-F, 3-CH <sub>2</sub> OB(OH)-4-Ph	3,5-di-CD <sub>3</sub> -Ph	Me	Me	Me	3,268
67	R	2-F, 3-CH <sub>2</sub> OB(OH)-4-Ph	3,5-di-CH <sub>3</sub> -Ph	Et	H	tBu	0,309



69	aquiral	2-CH <sub>3</sub> , 3-OB(OH) CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -4-Ph	3,5-di-CH <sub>3</sub> -Ph	Me	Me	Me	0,203 (2)
70	R	2-CH <sub>3</sub> , 3-OB(OH) CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -4-Ph	3,5-di-CH <sub>3</sub> -Ph	nPr	H	tBu	0,0406 (4)
71	aquiral	2-CH <sub>3</sub> , -3- OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OB(OH)-4-Ph	3,5-di-CH <sub>3</sub> -Ph	H	H	tBu	0,430 (2)
72	aquiral	2-CH <sub>3</sub> , -3- OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OB(OH)-4-Ph	3-CH <sub>3</sub> -5-Cl-Ph	H	H	tBu	0,443 (3)
73	aquiral	2-CH <sub>3</sub> , -3- OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OB(OH)-4-Ph	3,5-di-CH <sub>3</sub> -Ph	Me	H	Me	7,4, >25
74	aquiral	2-CH <sub>3</sub> , -3- OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OB(OH)-4-Ph	3,5-di-CH <sub>3</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		H	
75	aquiral	2-CH <sub>3</sub> , -3- OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OB(OH)-4-Ph	3,5-di-CH <sub>3</sub> -Ph	Me	Me	Me	0,259 (7)
76	aquiral	2-CH <sub>3</sub> , -3- OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OB(OH)-4-Ph	3,5-di-CH <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Et	0,358 (2)
77	aquiral	2-CH <sub>3</sub> , -3- OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OB(OH)-4-Ph	3,5-di-CD <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Et	0,181
78	aquiral	2-CH <sub>3</sub> , -3- OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OB(OH)-4-Ph	3,5-di-CH <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	iPr	0,222 (2)
79	R	2-CH <sub>3</sub> , -3- OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OB(OH)-4-Ph	3,5-di-CH <sub>3</sub> -Ph	Et	H	tBu	0,407 (7)
80	S	2-CH <sub>3</sub> , -3- OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OB(OH)-4-Ph	3,5-di-CH <sub>3</sub> -Ph	Et	H	tBu	0,867 (2)
81	S	2-CH <sub>3</sub> , -3- OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OB(OH)-4-Ph	3,5-di-CD <sub>3</sub> -Ph	Et	H	tBu	0,564 (2)
82	racémico	2-CH <sub>3</sub> , -3- OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OB(OH)-4-Ph	3,5-di-CH <sub>3</sub> -Ph	Et	H	CH <sub>2</sub> F	2,61 (2)
83	racémico	2-CH <sub>3</sub> , -3- OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OB(OH)-4-Ph	3,5-di-CH <sub>3</sub> -Ph	tBu	H	Ph	0,0659 (2)
84	tbd	2-CH <sub>3</sub> , -3- OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OB(OH)-4-Ph	3,5-di-CH <sub>3</sub> -Ph	tBu	H	Ph	0,2192

Las abreviaturas usadas en la Tabla 1 se proporcionan en la Tabla 2.

Tabla 2

Me	metilo
Et	etilo
nPr	n-propilo
tBu	<i>terc</i> -butilo
Ph	fenilo
Bpin	
4-N-3,5-di-CH <sub>3</sub> -Ph	
2,6-N-3,5-di-CH <sub>3</sub> -Ph	

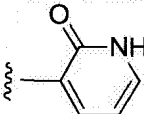
2-OH-3-N	
tbd	el compuesto es un enantiómero individual pero la configuración no se ha determinado

Tabla 1A

Comp. N.º	Nombre	Ensayo fLUC EC <sub>50</sub> (µM)	
		Ciclo 1	Ciclo 2
85	ácido (R)-4-(2-(3,5-dimetilbenzoil)-2-(2,2-dimetilpentan-3-il)hidrazina-1-carbonil)-3-fluorofenil)borónico	69,35	66,56
86	ácido (R)-(3-(2-(3,5-dimetilbenzoil)-2-(2,2-dimetilpentan-3-il)hidrazina-1-carbonil)-2-fluoro-6-(metoximetil)fenil)borónico	48,85	74,48
87	(R)-N'-(3,5-dimetilbenzoil)-N'-(2,2-dimetilpentan-3-il)-2-fluoro-4-(metoximetil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzohidrazida	47,60	96,41
88	ácido (3-(2-(terc-butil)-2-(3,5-dimetilbenzoil)hidrazina-1-carbonil)-2-fluoro-6-(metoximetil)fenil)borónico	667,00	839,8
89	N'-(2,2-dimetil-1-fenilpropil)-N'-(3,5-dimetilbenzoil)-4-fluoro-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-5-carbohidrazida	~ 362,4	~ 302,5
90	ácido (R)-(3-(2-(3,5-dimetilbenzoil)-2-(2,2-dimetilpentan-3-il)hidrazina-1-carbonil)-6-(etoximetil)-2-fluorofenil)borónico	388,70	~ 266,3
91	N'-(terc-butil)-N'-(3,5-dimetilbenzoil)-1-hidroxi-6-metil-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[f][1,4,5]oxazaborepin-7-carbohidrazida	132,40	86,92
92	(R)-N'-(3,5-dimetilbenzoil)-N'-(2,2-dimetilpentan-3-il)-1-hidroxi-6-metil-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[f][1,4,5]oxazaborepin-7-carbohidrazida	186,90	116,5
93	(R)-(4-(2-(3,5-dimetilbenzoil)-2-(2,2-dimetilhexan-3-il) hidrazina-1-carbonil)-3-fluorofenil)trifluoroborato de potasio	66,75	122,1
94	N'-(terc-butil)-N'-(3,5-dimetilbenzoil)-2-fluoro-4-(metoximetil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzohidrazida	778,20	1651

**Ejemplo 19**

5

Estudio farmacocinético (PK)

La farmacocinética de los compuestos de la divulgación representativos (Gráfico 1) y las DAH representativas que no contienen un átomo de boro (Gráfico 2) se determinó de acuerdo con el siguiente protocolo:

10

Dosificación animal

Ratas hembra Sprague Dawley se mantuvieron en ayunas durante al menos 8 horas (durante una noche) antes de la dosificación oral del compuesto a través de sonda nasogástrica (10 mg/kg; vehículo = 2 mg/ml de Capryol 90/triacetina (1:1, v/v); 3 animales/compuesto) y se pesaron antes de la dosificación. El volumen correcto de la formulación apropiada se administró sobre la base del peso corporal (del animal) de ese día. El peso corporal, el volumen de la dosis, y el tiempo de la dosificación se registraron para cada animal. Los animales no fueron alimentados durante al menos 4 horas después de la administración del ligando activador.

20

Recolección de plasma

Aproximadamente 200 µl/muestra de sangre se recogieron de los puntos de muestreo de catéteres en tubos de EDTA en cada punto de tiempo y de cada animal. El momento exacto de la recolección de sangre se registró para cada animal. Las muestras de sangre se mantuvieron a 4 °C (hielo húmedo) inmediatamente después de la recolección y se centrifugaron dentro de los 15 minutos de la recolección durante 12 minutos a 2.500 rpm. Tras la centrifugación, las muestras de plasma se almacenaron a -80 °C hasta el ensayo. Los tiempos de muestreo fueron como se indica a continuación: Día 0: 0, 0,5, 1, 2, 3, 4, 6 y 8 horas; Día 1: 24 horas.

25

Determinación del compuesto en el plasma

30

Método LC-MS/MS: Se usó cromatografía de líquidos-espectrometría de masas en tándem con el método de la precipitación de proteínas para cuantificar el compuesto en muestras de plasma de rata recogidas de todos los

animales dosificados con el ligando. El intervalo de linealidad fue de 1 ng/ml a 1000 ng/ml, con coeficiente de correlación para las curvas de calibración por encima de 0,99 y el analito cuantificado dentro de  $\pm 15$  % de la diana en todas las concentraciones de calibrador.

#### 5 Parámetros de determinación farmacocinética (PK)

Los siguientes parámetros farmacocinéticos del compuesto en el plasma se calcularon utilizando el método no compartimental del software WinNonlin, Versión 5.3 o superior: concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ), tiempo de concentración máxima ( $T_{m\acute{a}x}$ ), semivida (% de t), área bajo la curva desde el tiempo cero hasta la última muestra ( $AUC_{0-t}$ ), y depuración oral.

#### Análisis estadísticos

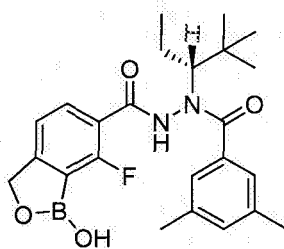
Las estadísticas descriptivas (media, desviación estándar [DE], coeficiente de variación [% de CV], media, mínimo y máximo) se utilizaron para resumir los parámetros PK para el compuesto en todos los grupos (datos no mostrados).

#### Resultados y discusión

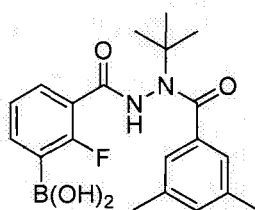
La concentración de ligando en plasma se calculó mediante la extrapolación de los valores del área bajo la curva para las muestras a partir de la curva estándar generada por el programa de software Analyst®. Los valores ng/ml para las muestras de plasma se representan a todos los animales se usaron para generar los parámetros farmacocinéticos (PK). Como se muestra en la Tabla 3, los Compuestos de la divulgación tienen los valores de  $C_{m\acute{a}x}$  y  $T_{m\acute{a}x}$  inesperadamente más altos, y los valores de depuración inesperadamente más bajos que las DAH que no contienen un átomo de boro.

25

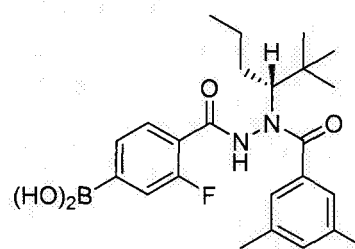
Gráfico 1



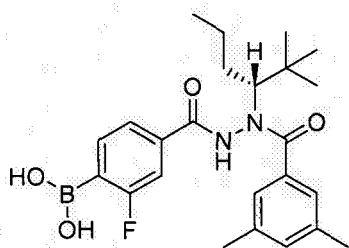
Comp. N.º 59



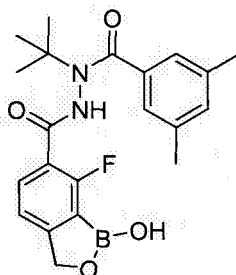
Comp. N.º 5



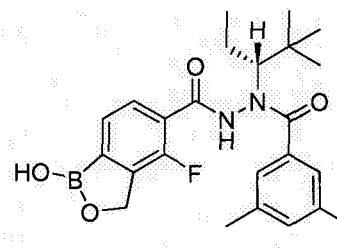
Comp. N.º 13



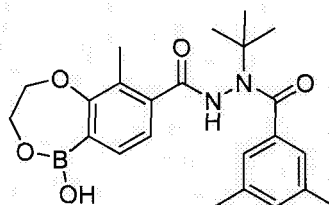
Comp. N.º 22



Comp. N.º 58



Comp. N.º 67



Comp. N.º 75

Gráfico 2

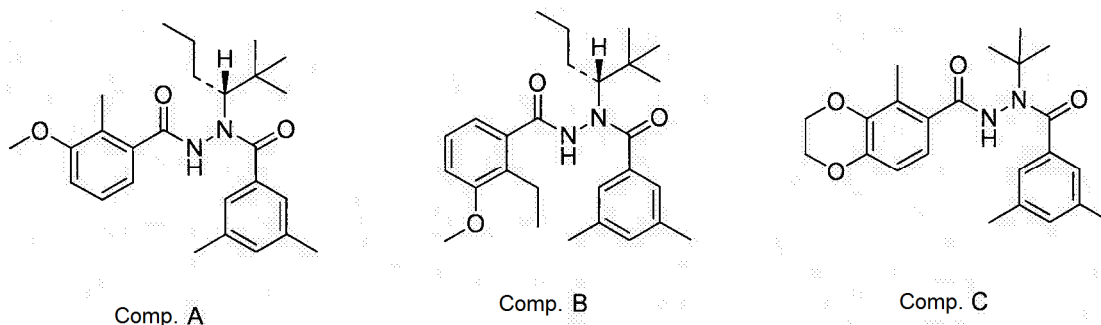


Tabla 3

Compuesto	C <sub>máx</sub> (ng/ ml)	T <sub>máx</sub> (h)	AUC <sub>0-t</sub> (ng.h/ ml)	semivida (h)	Depuración (ml/h/kg)
Comp. A	255	4	773	2,1	12786
Comp. B	116	3,7	888	5,4	11030
Comp. C	112	2,5	510	No disponible	No disponible
Comp. N.º 5	1893	4	18782	4	533
Comp. N.º 13 (Lote N.º 1)	1415	2,7	10579	3,2	938
Comp. N.º 13 (Lote N.º 2)	7060	3,3	60407	4,3	169
Comp. N.º 22	2733	3,0	25001	5,6	407
Comp. N.º 58	2650	3,0	30837	15,4	214
Comp. N.º 59 (Lote N.º 1)	11,158	5	127700	5,2	84
Comp. N.º 59 (Lote N.º 2)	18833	1,8	300721	10,0	32,3
Comp. N.º 67	3320	3,0	24546	5,5	398
Comp. N.º 75	1280	2,3	13241	11	611

5

**Ejemplo 20**Expresión de Ad-RTS-fLUC *in vivo* en ratones

10 La expresión de FLUX tras la inyección intramuscular (IM) de Ad-RTS-fLUC y los Compuestos de la divulgación representativos por sonda nasogástrica oral en ratones CD1 hembra se determinó de acuerdo con el siguiente protocolo:

Formulación de compuestos

15

Los compuestos se formularon a una concentración de 20 mg/ml en Capryol90/Triacetina (1:1, v/v) y se administraron por vía por sonda nasogástrica a una dosis de 100 mg/kg.

ADN

20

Ad-RTS-fLUC (partiendo de una concentración de  $1,1 \times 10^{12}$  vp/ml) se almacenó en el tampón de almacenamiento A195 (Tris 10 mM, pH 7,4, EDTA 0,1 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, Histidina 10 mM, NaCl 75 mM, sacarosa al 5%, Ps-80 al 0,02%, y EtOH al 0,5%) (Evans et al., 1997). Las rutas de administración para Ad-RTS-fLUC en este estudio fueron por vía IM en el músculo gastroc (gastrocnemio) derecho e izquierdo.

25

Administración de la dosis

Los ratones CD1 hembra se dosificaron de acuerdo con las siguientes Tablas.

30

## Construcción de GOI

Grupo	Animales	N	Vector viral			
			Construcción de ADN	Dosis y volumen de dosificación (ul)	Ruta de administración	Día de dosificación
1	Ratones/CD1	5	Ad-RTS-fLUC	1e10vp (Inyección bilateral de 50 ul cada vez)	IM	D-1
2	Ratones/CD1	5	Ad-RTS-fLUC	1e10vp (Inyección bilateral de 50 ul cada vez)	IM	D-1
3	Ratones/CD1	5	Ad-RTS-fLUC	1e10vp (Inyección bilateral de 50 ul cada vez)	IM	D-1
4	Ratones/CD1	5	Ad-RTS-fLUC	1e10vp (Inyección bilateral de 50 ul cada vez)	IM	D-1
5	Ratones/CD1	5	Ad-RTS-fLUC	1e10vp (Inyección bilateral de 50 ul cada vez)	IM	D1

## Compuestos de la divulgación (sonda nasogástrica)

Grupo	Compuesto	Volumen de dosis (ml/kg)	Dosis (mg/kg)	Concentración de ligando (mg/ml)	Día de dosificación de ligando	Día de imagen VIS
1	Comp. N.º 13	5	100	20	Día 0	Día 0 (6 h) Día 1 (24 h) día 2 (48 h)
2	Comp. N.º 67	5	100	20	Día 0	Día 0 (6 h) Día 1 (24 h) día 2 (48 h)
3	Comp. N.º 85	5	100	20	Día 0	Día 0 (6 h) Día 1 (24 h) día 2 (48 h)
4	Comp. N.º 59	5	100	20	Día 0	Día 0 (6 h) Día 1 (24 h) día 2 (48 h)
5	Comp. N.º 86	5	100	20	Día 0	Día 0 (6 h) Día 1 (24 h) día 2 (48 h)

5 Resumen de estudio *in vivo*

En el Día de l estudio -1, los ratones recibieron una dosis de  $1 \times 10^{10}$  vp (100  $\mu$ l en total) de Ad-RTS-fLUC IM en los músculos gastroc derecho e izquierdo con 50  $\mu$ l cada vez.

- 10 Una sola administración del compuesto de ensayo se administró por alimentación por sonda oral, basándose en el peso corporal de los grupos designados, comenzando 24 horas después del último grupo de inyección de Ad-RTS-fLUC en el Día 0.

## IVIS

- 15 IVIS se realizó 6, 24 y 48 horas después de la sonda oral/dosificación el día 0. Una vez que el animal se anestesió apropiadamente, se administraron 150 mg/kg de luciferina (diluida en PBS) por la ruta IP. Los animales se colocaron en un cono de nariz sobre la superficie IVIS. Los parámetros de imagen y la curva de calibración se determinaron empíricamente (Caliper Life Sciences Living Image Software). Las imágenes se adquirieron en aproximadamente 15 minutos post-inyección. Después de la formación de la imagen, los animales se devolvieron a su jaula y se controlaron hasta que se recuperaron completamente de la anestesia.

- 25 El análisis de datos y la reconstrucción de la imagen se realizaron usando el software Living Image, versión 4.0. Los niveles luminiscentes se cuantificaron midiendo los marcadores de la región individual de interés (ROI) manualmente extraídos alrededor del área de interés. Estos marcadores aíslan la ROI, filtrando cualquier nivel indeseado de expresión. Usando las herramientas de corrección de software, el ruido de fondo y el sangrado pixelado se eliminaron

para reducir la variabilidad. Los niveles de radiación superficial (alta intensidad emitida de la superficie del tejido) se midieron por la cantidad de partículas fotónicas por segundo (p/s) emitidas por la ROI. Estos valores se expresan como la Radiación Máxima del flujo total.

5 Análisis estadístico

Los datos IVIS se resumen y se comparan entre los grupos de tratamiento para evaluar la capacidad de inducción de fLUC. Los resultados se presentan en la figura 3. Los datos muestran que los Compuestos representativos de la divulgación activan el RheoSwitch in vivo. Los datos de placebo representados en la figura 3 se tomaron de un estudio similar.

Se ha de entender que las realizaciones e ilustraciones que se han descrito previamente no deben interpretarse como limitativas del alcance de la divulgación, y que las reivindicaciones que se presentan en el presente documento pretenden incluir todas las realizaciones e ilustraciones presentadas explícitamente o no en el presente documento.

15 LISTADO DE SECUENCIAS

- <110> INTREXON CORPORATION CHELLAPPAN, SHEELA K. HORMANN, ROBERT E. SHULMAN, INNA
- 20 <120> DIACILHIDRAZINAS QUE CONTIENEN BORO
- <130> 2584,113PC01
- <140> A asignar
- 25 <141> Con la presente
- <150> US 61/792.412
- <151> 15-03-2013
- 30 <160> 1
- <170> PatentIn versión 3,5
- <210> 1
- 35 <211> 10975
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 40 <223> Vector RheoSwitch(R)
- <400> 1

ES 2 683 329 T3

gctgagctat gcctaataca gtcacggtaa ctatgactct cttaaggtag ccaaattggcg 60  
ccacgaaagg aggtcgtgaa atggataaaa aaatacagcg tttttcatgt acaactatac 120  
tagttgtagt gcctaaataa tgcttttaaa acttaaaaat atcagataac agcttgggtg 180  
caccattgt gttcacagga gatacagctt tatctgtact gatattaatg acatgctgca 240  
ctcgggtgga aagggcatct agtaggctat ggcagggcct gccgccccga cgttggctgc 300  
gagccctggg ccttcacccg aacttggggg gtgggggtgg gaaaaggaag aaacgcgggc 360  
gtattggccc caatggggtc tcggtgggt atcgacagag tgccagccct gggaccgaac 420  
cccgcgttta tgaacaaacg acccaacacc gtgcgtttta ttctgtcttt ttattgccgt 480  
catagcgcgg gttccttccg gtattgtctc cttccgtgtt tcatcagaaa aactcgtcca 540  
gcagggcggta gaaagcgatg cgctgagaat ctggtgcagc gatgccgtac agaaccagga 600  
agcggtcagc ccattcgccg cccagttctt cagcgatgtc gcgggtagcc agagcgatgt 660  
cctggtagcg gtcagcaacg cccagacgac cacagtcgat gaagccagag aagcggccgt 720  
tttcaacat gatgttcggc aggcaagcgt cgccgtgggt aacaaccagg tcttcgccgt 780  
ctggcatacg agctttcagg cgagcgaaca gttcagccgg agccaggccc tgggtgttctt 840  
cgtccaggtc gtctcgtgca accaggccag cttccatgcg ggtgcgagcg cgttcgatgc 900  
ggtgttttagc ctggtggtcg aacggacaag tagccgggtc cagggtgtgc aggcggcgca 960  
tagcgtcagc catgatagaa actttttcag ccggagccag gtgagaagac agcagatcct 1020

ES 2 683 329 T3

ggccccggaac ttcgcccagc agcagccagt cgcggccagc ttcggtaaca acgtccagaa 1080  
 cagcagcgca cggaacgccg gtggtagcca gccaaagacag gcgagcagct tcgtcttgca 1140  
 gttcgttcag agcgcagac aggtcggttt taacgaacag aaccgggcgg ccctgagcag 1200  
 acaggcggaa aacagcagcg tcagagcagc cgatggtttg ttgtgcccag tcgtaaccaa 1260  
 acagacgttc aacccaagca gccggagagc cagcgtgcag gccgtcctgt tcgatcatgg 1320  
 tggccccccc ccccccgga atagctctga ggccgaggca gcttcggcct ctgcataaat 1380  
 aaaaaaaatt agtcagccat ggggcggaga atgggcggaa ctgggcggag ttaggggcg 1440  
 gatgggcgga gttagggcg ggactatggt tgctgactaa ttgagatgct tgctttgcat 1500  
 acttctgcct gctggggagc ctggggactt tccacacctg gttgctgact aattgagatg 1560  
 cttgctttgc atacttctgc ctgctgggga gcctggggac tttccacacc ctaacctatgc 1620  
 attcaactat cccaacgagg gattcgaag acgataccta cgtagactt aactataacg 1680  
 gtcctaaggt agcgaccact tagacgtgtt gaaaccctag ggccgcacag gcccgcgac 1740  
 gatccgagcg tggccatcgt ggcccaccta agtgggccag gaacggcgtg ggctcgttta 1800  
 aaccgtacca ttagggaaag taccactta tgtgggcgat cgcttaatta aggccggccg 1860  
 ccgcaataaa atatctttat tttcattaca tctgtgtgtt ggttttttgt gtgaatccat 1920  
 agtactaaca tacgctctcc atcaaaaaca aacgaaaca aacaaactag caaaataggc 1980  
 tgtccccagt gcaagtccag gtgccagaac atttctctat ccataatgca ggggtaccgg 2040  
 gtgatgacgg tgaaaacct caattgcgga gtactgtcct ccgagcggag tactgtcctc 2100  
 cgagcggagt actgtcctcc gagcggagta ctgtcctccg agcggagtac tgtcctccga 2160  
 gcggagtact gtctccgag cggagagtcc ccggggacct agagggata taatgggtgc 2220  
 cttagctggt gtgtgacct atcttctgt acgcccctgc aggggcgcgc cacgcgtccg 2280  
 cgggctagcg ccacctgga agatgccaaa aacattaaga agggcccagc gccattctac 2340  
 ccactcgaag acgggaccgc tggcgagcag ctgcacaaag ccatgaagcg ctacgccctg 2400  
 gtgcccggca ccatcgcctt taccgacgca catatcgagg tggacattac ctacgccgag 2460  
 tacttcgaga tgagcgttcg gctggcagaa gctatgaagc gctatgggct gaatacaaac 2520  
 catcggatcg tgggtgtcag cgagaatagc ttgcagttct tcatgcccgt gttgggtgcc 2580  
 ctgttcacg gtgtggctgt ggccccagct aacgacatct acaacgagcg cgagctgctg 2640  
 aacagcatgg gcatcagcca gccaccgtc gtattcgtga gcaagaaagg gctgcaaaag 2700  
 atcctcaacg tgcaaaagaa gctaccgatc atacaaaaga tcatcatcat ggatagcaag 2760  
 accgactacc agggcttcca aagcatgtac accttcgtga cttcccattt gccaccggc 2820  
 ttcaacgagt acgacttcgt gcccagagc ttcgaccggg acaaaacctat cgccctgatc 2880



ES 2 683 329 T3

atgaacagta gtggcagtac cggattgccc aagggcgtag ccctaccgca cgcaccgct 2940  
tgtgtccgat tcagtcatgc ccgcgacccc atcttcggca accagatcat ccccgacacc 3000  
gctattctca gcgtgggtgcc atttcaccac ggcttcggca tggtcaccac gctgggctac 3060  
ttgatctgcg gctttcgggt cgtgctcatg taccgcttcg aggaggagct attcttgccg 3120  
agcttgcaag actataagat tcaatctgcc ctgctgggtgc ccacactatt tagcttcttc 3180  
gctaagagca ctctcatcga caagtacgac ctaagcaact tgcacgagat cgcacagcggc 3240  
ggagcgcctc tcagcaagga ggtaggtgag gccgtggcca aacgcttcca cctaccaggc 3300  
atccgccagg gctacggcct gacagaaaca accagcgcca ttctgatcac ccccgaaagg 3360  
gacgacaagc ctggcgcagt aggcaaggtg gtgcccttct tcgaggctaa ggtggtggac 3420  
ttgacacag gtaagaccct ggggtgtgaac cagcgcggcg agctgtgctg ccgtggcccc 3480  
atgatcatga gcggctacgt gaacaacccc gaggctacaa acgctctcat cgacaaggac 3540  
ggctggctgc acagcggcga catcgcctac tgggacgagg acgagcactt cttcatcgtg 3600  
gaccggctca agagcctgat caaatacaag ggctaccagg tagccccagc cgaactggag 3660  
agcatcctgc tgcaacaccc caacatcttc gacgccgggg tcgctggcct gcccgacgac 3720  
gatgctggcg agctgcccgc cgcagtcgtc gtgctggaac acggtaaaac catgaccgag 3780  
aaggagatcg tggactatgt ggccagccag gttacaaccg ccaagaagct gcgcggtggt 3840  
gttgtgttcg tggacgaggt gcctaaagga ctgaccggca agttggacgc ccgcaagatc 3900  
cgcgagattc tcattaaggc caagaagggc ggcaagatcg ccgtgtaaat cgattgcgca 3960  
aagctttcgc gataggcgag accaatgggt gtgtacgtag cggccgcgtc gactgatggg 4020  
tggcatccct gtgaccctc cccagtgctt ctcttgccc tggagttgc cactccagtg 4080  
cccaccagcc ttgtcctaataaaaattaagt tgcatcattt tgtctgacta ggtgtccttc 4140  
tataatatta tggggtggag gggggtggta tggagcaagg ggcaagttgg gaagacaacc 4200  
tgtagggcct gcggggtcta ttgggaacca agctggagtg cagtggcaca atcttgctc 4260  
actgcaatct ccgcctcctg ggttcaagcg attctcctgc ctacgcctcc cgagttgttg 4320  
ggattccagg catgcatgac caggctcagc taatttttgt ttttttggtg gagacggggt 4380  
ttcaccatat tggccaggct ggtctccaac tcctaatactc aggtgatcta cccaccttgg 4440  
cctcccaaat tgctgggatt acaggcgtga accactgctc ccttcctgt ccttctgatt 4500  
ttaaataaac tataaccagca ggaggacgtc cagacacagc ataggctacc tggccatgcc 4560  
caaccggtgg gacatttgag ttgcttgctt ggcactgtcc totcatgctg tgggtccact 4620  
cagtagatgc ctggtgaatt atttaaactg gtccgcgtac ggctcttctc cccctcgagg 4680  
gcctccgcgc cgggttttgg cgcctcccgc gggcgcccc ctccctcacgg cgagcgtgc 4740  
cacgtcagac gaaggcgca gcgagcgtcc tgatccttcc gcccgacgc tcaggacagc 4800

ES 2 683 329 T3

ggccccgctgc tcataagact cggccttaga accccagtat cagcagaagg acatttttagg 4860  
 acgggacttg ggtgactcta gggcactggt tttctttcca gagagcggaa caggcgagga 4920  
 aaagtagtcc cttctcggcg attctgcgga gggatctccg tggggcgggtg aacgccgatg 4980  
 attatataag gacgcgccgg gtgtggcaca gctagttccg tgcagccgg gatttgggtc 5040  
 gcggttcttg tttgtgatc gctgtgatcg tcaactgggtg agtagcgggc tgctgggctg 5100  
 ggtacgtgcg ctccggggtg gcgagtgtgt tttgtgaagt tttttaggca ccttttgaaa 5160  
 tgtaatcatt tgggtcaata tgtaattttc agtgtagac tagtaaattg tccgctaaat 5220  
 tctggccgtt tttggctttt ttgttagacg ccgcgggggg gggggggggg ctacgcgccac 5280  
 catgggcccc aagaagaaaa ggaaggtggc cccccacc gacgtgagcc tgggcgacga 5340  
 gctgcacctg gacggcgagg acgtggccat ggcccacgcc gacgccctgg acgacttcga 5400  
 cctggacatg ctgggcgacg gcgacagccc cggccccggc ttcaccccc acgacagcgc 5460  
 cccctacggc gccctggaca tggccgactt cgagttcgag cagatgttca ccgacgccct 5520  
 gggcatcgac gagtacggcg gcgaattcga gatgcccgtg gacaggattc tggaggccga 5580  
 actcgccgtg gagcagaaaa gcgaccaggg cgtggagggc cccggcggaa cggcgggcag 5640  
 cggcagcagc cccaacgacc ccgtgaccaa catctgccag gccgccgaca agcagctggt 5700  
 caccctggtg gagtgggcca agaggattcc ccaacttcagc agcctgcccc tggacgacca 5760  
 ggtgatcctg ctgagggccc gatggaacga gctgctgatc gccagcttca gccacaggag 5820  
 catcgacgtg agggacggca tcctgctggc caccggcctg cacgtccata ggaacagcgc 5880  
 ccacagcgc ccagtgggcg ccatcttcga cagggtgctg accgagctgg tgagcaagat 5940  
 gagggacatg aggatggaca agaccgagct gggctgcctg agggccatca tcctgttcaa 6000  
 ccccaggtg aggggcctga aaagcgcca ggaggtggag ctgctgaggg agaaggtgta 6060  
 cgccgccctg gaggagtaca ccaggaccac ccacccccgac gagccccgca gattcgccaa 6120  
 gctgctgctg aggtgcccc gcctgaggag catcggcctg aagtgcctgg agcacctggt 6180  
 cttcttcagg ctgatcggcg acgtgcccac cgacaccttc ctgatggaga tgctggagag 6240  
 ccccagcgc agctgagcat gccccctct cctcccccc cccctaactg tactggccga 6300  
 agccgcttg aataaggccg gtgtgcgttt gtctatatgt tattttccac catattgccg 6360  
 tcttttgga atgtgagggc ccggaaacct ggccctgtct tcttgacgag cattcctagg 6420  
 ggtctttccc ctctcgcaa aggaatgcaa ggtctgttga atgtcgtgaa ggaagcagtt 6480  
 cctctggaag cttcttgaag acaaacaacg tctgtagcga ccctttgcag gcagcggaac 6540  
 cccccacctg gcgacaggtg cctctgcggc caaaagccac gtgtataaga tacacctgca 6600  
 aaggcggcac aacccagtg ccacgttgtg agttggatag ttgtggaaag agtcaaattg 6660

ES 2 683 329 T3

ctctcctcaa gcgtattcaa caaggggctg aaggatgccc agaaggtacc ccattgtatg 6720  
ggatctgatc tggggcctcg gtgcacatgc tttacatgtg tttagtcgag gttaaaaaac 6780  
gtctaggccc cccgaaccac ggggacgtgg ttttcctttg aaaaacacga tccatatggc 6840  
caccatgaag ctgctgagca gcatcgagca ggcttgcgac atctgcaggc tgaagaagct 6900  
gaagtgcagc aaggagaagc ccaagtgcgc caagtgcctg aagaacaact gggagtgcag 6960  
atacagcccc aagaccaaga ggagccccct gaccagggcc cacctgaccg aggtggagag 7020  
caggctggag aggctggagc agctgttcct gctgatcttc cccagggagg acctggacat 7080  
gatcctgaag atggacagcc tgcaagacat caaggccctg ctgaccggcc tgttcgtgca 7140  
ggacaacgtg aacaaggacg ccgtgaccga caggctggcc agcgtggaga ccgacatgcc 7200  
cctgaccctg aggcagcaca ggatcagcgc caccagcagc agcgaggaga gcagcaacaa 7260  
gggccagagg cagctgaccg tgagccccga gtttcccggg atcaggcccc agtgcggtgt 7320  
gcccagagacc cagtgcgcca tgaaaaggaa ggagaagaag gcccagaagg agaaggacaa 7380  
gctgccccgtg agcaccacca ccgtcgatga ccacatgccc cccatcatgc agtgcgagcc 7440  
cccccccccc gaggccgcca ggattcacga ggtcgtgccc aggttcctga gcgacaagct 7500  
gctggtgacc aacaggcaga agaacatccc ccagctgacc gcccaaccagc agttcctgat 7560  
cgccaggctg atctggtatc aggacggcta cgagcagccc agcgacgagg acctgaaaag 7620  
gatcaccagc acctggcagc aggccgacga cgagaacgag gagagcgaca ccccttcag 7680  
gcagatcacc gagatgacca tcctgaccgt gcagctgatc gtggagttcg ccaagggcct 7740  
gcccggattc gccaaagatca gccagcccga ccagatcacc ctgctgaagg cttgcagcag 7800  
cgaggtgatg atgctgaggg tggccaggag gtacgacgcc gccagcgaca gcatcctgtt 7860  
cgccaacaac caggcttaca ccagggacaa ctacaggaag gctggcatgg ccgaggtgat 7920  
cgaggacctc ctgcacttct gcagatgtat gtacagcatg gccctggaca acatccacta 7980  
cgccctgctg accgccgtgg tgatcttcag cgacaggccc ggcctggagc agccccagct 8040  
ggtggaggag atccagaggt actacctgaa caccctgagg atctacatcc tgaaccagct 8100  
gagcggcagc gccaggagca gcgtgatcta cggcaagatc ctgagcatcc tgagcgagct 8160  
gaggaccctg ggaatgcaga acagcaatat gtgtatcagc ctgaagctga agaacaggaa 8220  
gctgcccccc ttctggagg agatttggga cgtggccgac atgagccaca cccagcccc 8280  
ccccatcctg gagagcccca ccaacctgtg aatcgattag acatgataag atacattgat 8340  
gagtttgac aaaccacaac tagaatgcag tgaaaaaat gcttaatttg tgaattttgt 8400  
gatgctattg cttaattttgt aaccattata agctgcaata aacaagttaa taaaacattt 8460  
gcattcattt tatgtttcag gttcaggggg agatgtggga ggttttttaa agcaagtaaa 8520  
acctctacaa atgtggtatc tagagctctt ccaaaattaa tacgcattcg cgtgcgaaat 8580

ES 2 683 329 T3

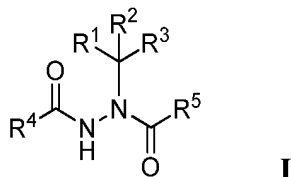
cattaccctg ttatccctac gcctagcctt agggttcaca tctatgtcgg gtgcggagaa 8640  
 agaggtaatg aaatggcaat aacaggctag aaccagctaa cgtaggagc atagattggg 8700  
 gcattccgga actataaatt gcgttgcgct cactgccccg tttccagtcg ggaaacctgt 8760  
 cgtgccagct gcataaatga atcggccaac gcgcggggag aggcggttg cgtattgggc 8820  
 gcgcttccgc ttctcgcctc actgactcgc tgcgctcggc cgttcggctg cggcgagcgg 8880  
 tatcagctca ctcaaaggcg gtaatacggc tatccacaga atcaggggat aacgcaggaa 8940  
 agaacatgtg agcaaaaggc cagcaaaagg ccaggaaccg taaaaaggcc gcgttgctgg 9000  
 cgttttcca taggctccgc cccctgacg agcatcacia aaatcgacgc tcaagtcaga 9060  
 ggtggcgaag cccgacagga ctataaagat accaggcgtt tccccctgga agctccctcg 9120  
 tgcgctctcc tgttccgacc ctgccgctta ccggatacct gtccgccttt ctcccttcgg 9180  
 gaagcgtggc gctttctcat agctcacgct gtaggtatct cagttcgggtg taggtcgttc 9240  
 gctccaagct gggctgtgtg cacgaacccc ccggtcagcc cgaccgctgc gccttatccg 9300  
 gtaactatcg tcttgagtcc aacccgtaa gacacgactt atcgccactg gcagcagcca 9360  
 ctggtaacag gattagcaga gcgaggtatg taggcgggtc tacagagttc ttgaagtggc 9420  
 ggccctaacta cggctacact agaagaacag tatttggtat ctgcgctctg ctgaagccag 9480  
 ttaccttcgg aaaaagagtt gtagctctt gatccggcaa acaaaccacc gctggtagcg 9540  
 gtggtttttt tgtttgcaag cagcagatta cgcgcagaaa aaaaggatct caagaagatc 9600  
 cttgatctt ttctacggg tctgacgctc agtggaacga aaactcacgt taagggattt 9660  
 tggctatgag attatcaaaa aggatcttca cctagatcct tttaaattaa aaatgaagtt 9720  
 ttaaataaat ctaaagtata tatgagtaaa cttggtctga catgcgcagt taccaatgct 9780  
 taatcagtga ggcacctatc tcagcgatct gtctatctcg ttcatccata gttgcctgac 9840  
 tccccgtcgt gtagataact acgatacggg agggcttacc atctggcccc agtgctgcaa 9900  
 tgataccgag agaccacgc tcaccggctc cagatctatc agcaataaac cagccagccg 9960  
 gaagcgcgga gcgcagaagt ggtcctgcaa ctttatccgc ctccatccag tctattaact 10020  
 gttgccggga agctagagta agtagttcgc cagttaatag tttgcccagc gttggtgcca 10080  
 ttgctacagg catcgtggtg tcacgctcgt cgtttggtat ggcttcattc agctccggtt 10140  
 cccaacgatc aaggcgagtt acatgatccc ccatggtgtg caaaaaagcg gttagctcct 10200  
 tcggtcctcc gatggttgc agaagtaagt tggccgcagt gttatcactc atggttatgg 10260  
 cagcactgca taattctctt actgtcatgc catccgtaag atgcttttct gtgactgggtg 10320  
 agtattcaac caagtcattc tgagaatagt gtatgcggcg accgagttgc tcttgcccgg 10380  
 cgtcaatagc ggataatacc gcgccacata gcagaacttt aaaagtgctc atcattggga 10440

ES 2 683 329 T3

agcgttcttc	ggggcgaaaa	ctctcaagga	tcttaccgct	gttgagatcc	agttcgatgt	10500
aaccacacag	agcaccacaac	tgatcttcag	catcttttac	tttcaccagc	gtttctgggt	10560
gagcaaaaac	aggaaggcaa	aatgccgcaa	aaaagggaat	aagggcgaca	cggaaatgtt	10620
gaatactcat	actcttcctt	tttcaatatt	attgaagcat	ttatcagggt	tattgtctca	10680
tgagcggata	catatttgaa	tgtatttaga	aaaataaaca	aataggggtt	ccgcgcacat	10740
ttccccgaaa	agtgccacct	gaggtctaag	aaaccattat	tatcatgaca	ttaacctata	10800
aaaataggcg	tatcacgagg	ccctttcttc	tcgcgcgttt	cggtgatgac	ggtgaaaacc	10860
tctgacacat	gcagctcccg	gatacggta	cagcttgtct	gtaagcggat	gccgggagca	10920
gacaagcccg	tcagggcgcg	tcagcgggtg	ttggcgggtg	tcggggctgg	cttaa	10975

REIVINDICACIONES

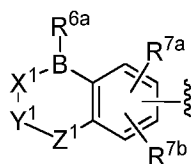
1. Un compuesto que tiene la Fórmula I:



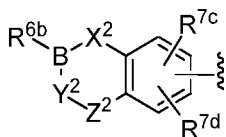
5

en la que:

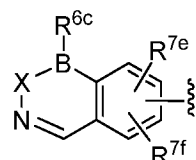
- 10 cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  
 opcionalmente sustituido y haloalquilo; o  
 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de 4 a 8 miembros;  
 R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, cicloalquilo  
 opcionalmente sustituido, alquenoil opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo  
 opcionalmente sustituido;  
 15 R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en:



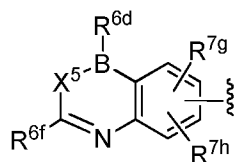
**R<sup>4</sup>-1**



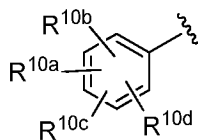
**R<sup>4</sup>-2**



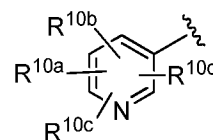
**R<sup>4</sup>-3**



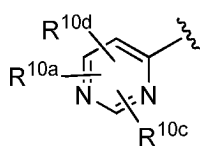
**R<sup>4</sup>-4**



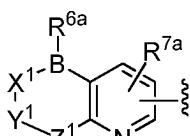
**R<sup>4</sup>-5**



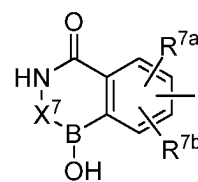
**R<sup>4</sup>-6**



**R<sup>4</sup>-7**



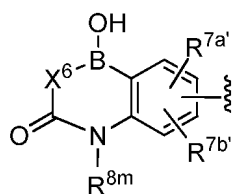
**R<sup>4</sup>-8**



**R<sup>4</sup>-9**

20

y

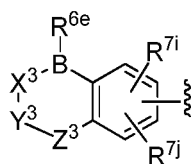
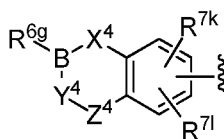
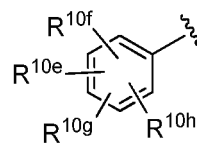
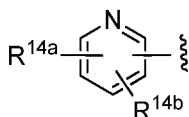


**R<sup>4</sup>-10**

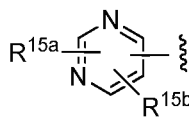
- 25 X<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en -O- y -N(R<sup>8a</sup>)-;  
 Y<sup>1</sup> es -(CR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>)<sub>m</sub>-;

$Z^1$  se selecciona del grupo que consiste en -O- y -N(R<sup>8b</sup>)-, o  $Z^1$  está ausente;  
 $R^{6a}$  se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo y alcoxi; o  
 $R^{6a}$  forma un aducto de hidroxilácido o un aducto de aminoácido;  
 5 cada uno de  $R^{7a}$  y  $R^{7b}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi y alquiltio;  
 cada uno de  $R^{7a'}$  y  $R^{7b'}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi y alquiltio;  
 cada uno de  $R^{8a}$  y  $R^{8b}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;  
 cada uno de  $R^{9a}$  y  $R^{9b}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;  
 10  $m$  es 1, 2, 3 o 4;  
 $X^2$  se selecciona del grupo que consiste en -O- y -N(R<sup>8c</sup>)-;  
 $Y^2$  es -(CR<sup>9c</sup>R<sup>9d</sup>)<sub>n</sub>;  
 $Z^2$  se selecciona del grupo que consiste en -O- y -N(R<sup>8d</sup>)-, o  $Z^2$  está ausente;  
 $R^{6b}$  se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo y alcoxi; o  
 15  $R^{6b}$  forma un aducto de hidroxilácido o un aducto de aminoácido;  
 cada uno de  $R^{7c}$  y  $R^{7d}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi y alquiltio;  
 cada uno de  $R^{8c}$  y  $R^{8d}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;  
 cada uno de  $R^{9c}$  y  $R^{9d}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;  
 20  $n$  es 1, 2, 3 o 4;  
 $X$  se selecciona del grupo que consiste en -O- y -N(R<sup>8e</sup>)-;  
 $R^{6c}$  se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo y alcoxi; o  
 $R^{6c}$  forma un aducto de hidroxilácido o un aducto de aminoácido;  
 cada uno de  $R^{7e}$  y  $R^{7f}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi y alquiltio;  
 25  $R^{8e}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;  
 $R^{6d}$  se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo y alcoxi; o  
 $R^{6d}$  forma un aducto de hidroxilácido o un aducto de aminoácido;  
 $R^{6f}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, amino y hidroxilo;  
 30  $X^5$  se selecciona del grupo que consiste en -O- y -N(R<sup>8k</sup>)-;  
 cada uno de  $R^{7g}$  y  $R^{7h}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi y alquiltio;  
 $R^{8k}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;  
 $X^6$  se selecciona del grupo que consiste en -O- y -N(R<sup>8l</sup>)-;  
 35  $X^7$  se selecciona del grupo que consiste en -O- y -N(R<sup>8n</sup>)-;  
 $R^{8l}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;  
 $R^{8m}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;  
 $R^{8n}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;  
 $R^{10a}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y -(CR<sup>11a</sup>R<sup>11b</sup>)<sub>o</sub>-B(R<sup>12a</sup>)(R<sup>12b</sup>); y  
 40 cada uno de  $R^{10b}$ ,  $R^{10c}$  y  $R^{10d}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, -N(H)CHO, -N(H)CN, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, arilalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, alcoxi, ariloxi, arilalquilo, alquiltio, heteroalquilo, carboxamido, sulfonamido, -COR<sup>16</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, -N(R<sup>18</sup>)COR<sup>19</sup>, -N(R<sup>18</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>20</sup> o N(R<sup>18</sup>)C=N(R<sup>21</sup>)-amino; o  
 45  $R^{10b}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, -N(H)CHO, -N(H)CN, amino, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, hidroxialquilo, arilalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, alcoxialquilo, alquiltio, heteroalquilo, carboxamido, sulfonamido, -COR<sup>16</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, -N(R<sup>18</sup>)COR<sup>19</sup>, -N(R<sup>18</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>20</sup> o N(R<sup>18</sup>)C=N(R<sup>21</sup>)-amino; y/o  
 $R^{10c}$  y  $R^{10d}$  tomados junto con dos átomos de carbono adyacentes forman un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido condensado, heterociclo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;  
 cada uno de  $R^{11a}$  y  $R^{11b}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;  
 $R^{12a}$  y  $R^{12b}$  se seleccionan del grupo que consiste en hidroxilo y alcoxi; o  
 50  $R^{12a}$  y  $R^{12b}$  tomados juntos forman un enlace -O(CR<sup>13a</sup>R<sup>13b</sup>)<sub>p</sub>O-; o -B(R<sup>12a</sup>)(R<sup>12b</sup>) forma un aducto de flúor;  
 cada uno de  $R^{13a}$  y  $R^{13b}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1-4</sub>;  
 o es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;  
 $p$  es 2, 3 o 4;  
 $R^5$  es R<sup>4</sup>-3, R<sup>4</sup>-4, R<sup>4</sup>-8, R<sup>4</sup>-9 o R<sup>4</sup>-10; o  $R^5$  se selecciona del grupo que consiste en:

60

R<sup>5</sup>-1R<sup>5</sup>-2R<sup>5</sup>-3R<sup>5</sup>-4

y

R<sup>5</sup>-5

;

X<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en -O- y -N(R<sup>8f</sup>)-;

Y<sup>3</sup> es -(CR<sup>9e</sup>R<sup>9f</sup>)<sub>q</sub>-;

5 Z<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en -O- y -N(R<sup>8g</sup>)-, o Z<sup>3</sup> está ausente;

R<sup>6e</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo y alquilo; o

R<sup>6e</sup> forma un aducto de hidroxilácido o un aducto de aminoácido;

cada uno de R<sup>7i</sup> y R<sup>7j</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi y alquiltio;

10 cada uno de R<sup>8f</sup> y R<sup>8g</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

cada uno de R<sup>9e</sup> y R<sup>9f</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo; q es 1, 2, 3 o 4;

X<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en -O- y -N(R<sup>8h</sup>)-;

Y<sup>4</sup> es -(CR<sup>9g</sup>R<sup>9h</sup>)<sub>r</sub>-;

15 Z<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en -O- y -N(R<sup>8i</sup>)-, o Z<sup>4</sup> está ausente;

R<sup>6g</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo y alquilo; o

R<sup>6g</sup> forma un aducto de hidroxilácido o un aducto de aminoácido;

cada uno de R<sup>7k</sup> y R<sup>7l</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi y alquiltio;

20 cada uno de R<sup>8h</sup> y R<sup>8i</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

cada uno de R<sup>9g</sup> y R<sup>9h</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

r es 1, 2, 3 o 4;

R<sup>10e</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y -(CR<sup>11c</sup>R<sup>11d</sup>)<sub>s</sub>-B(R<sup>12c</sup>)(R<sup>12d</sup>); y

25 R<sup>10f</sup>, R<sup>10g</sup> y R<sup>10h</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, -N(H)CHO, -N(H)CN, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, hidroxialquilo, arilalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo

opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, alcoxi, ariloxi, arilalquilo, alquiltio, carboxamido, sulfonamido, -COR<sup>16</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, -N(R<sup>18</sup>)COR<sup>19</sup>, -N(R<sup>18</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>20</sup> o N(R<sup>18</sup>)C=N(R<sup>21</sup>)-amino; o

30 R<sup>10f</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, -N(H)CHO, -N(H)CN, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, hidroxialquilo, arilalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, alcoxi, ariloxi, arilalquilo, alquiltio, carboxamido, sulfonamido, -COR<sup>16</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, -N(R<sup>18</sup>)COR<sup>19</sup>, -N(R<sup>18</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>20</sup> o N(R<sup>18</sup>)C=N(R<sup>21</sup>)-amino; y

35 R<sup>10g</sup> y R<sup>10h</sup> tomados junto con dos átomos de carbono adyacentes forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido condensado, heterociclo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; o cada uno de R<sup>11c</sup> y R<sup>11d</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

R<sup>12c</sup> y R<sup>12a</sup> se seleccionan del grupo que consiste en hidroxilo y alcoxi; o

R<sup>12c</sup> y R<sup>12d</sup> tomados juntos forman un enlace -O(CR<sup>13c</sup>R<sup>13d</sup>)<sub>t</sub>O-; o

40 -B(R<sup>12c</sup>)(R<sup>12d</sup>) forma un aducto de flúor;

cada uno de R<sup>13c</sup> y R<sup>13a</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1-4</sub>;

s es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

t es 2, 3 o 4;

45 cada uno de R<sup>14a</sup> y R<sup>14b</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, -N(H)CHO, -N(H)CN, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, hidroxialquilo, arilalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, alcoxi, ariloxi, arilalquilo, alquiltio, carboxamido, sulfonamido, -COR<sup>16</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, -N(R<sup>18</sup>)COR<sup>19</sup>, -N(R<sup>18</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>20</sup> o N(R<sup>18</sup>)C=N(R<sup>21</sup>)-amino;



5 cada uno de R<sup>15a</sup> y R<sup>15b</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, -N(H)CHO, -N(H)CN, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, hidroxialquilo, arilalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, alcoxi, ariloxi, arilalquilo, alquilo, carboxamido, sulfonamido, -COR<sup>16</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, -N(R<sup>18</sup>)COR<sup>19</sup>, -N(R<sup>18</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>20</sup> o N(R<sup>18</sup>)C=N(R<sup>21</sup>)-amino;

10 R<sup>16</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilalquilo, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alcoxi, ariloxi y arilalquilo;

15 R<sup>17</sup> se selecciona del grupo que consiste en haloalquilo, hidroxialquilo, arilalquilo, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

20 R<sup>18</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, arilalquilo, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

25 R<sup>19</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, arilalquilo, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alcoxi, ariloxi, arilalquilo y amino;

30 R<sup>20</sup> se selecciona del grupo que consiste en haloalquilo, hidroxialquilo, arilalquilo, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y amino;

R<sup>21</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, ciano y nitro; con las condiciones de que:

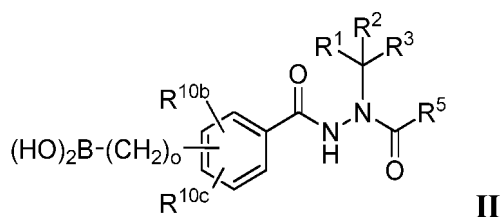
- 35 a) cuando R<sup>4</sup> sea R<sup>4-5</sup>, R<sup>4-6</sup> o R<sup>4-7</sup> y R<sup>5</sup> sea R<sup>5-3</sup>, entonces uno de R<sup>10a</sup> o R<sup>10e</sup> no sea hidrógeno; y  
 b) cuando R<sup>4</sup> sea R<sup>4-5</sup>, R<sup>4-6</sup> o R<sup>4-7</sup> y R<sup>5</sup> sea R<sup>5-4</sup> o R<sup>5-5</sup>, entonces R<sup>10a</sup> no sea hidrógeno, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

35 R<sup>4</sup> es R<sup>4-5</sup>;  
 R<sup>5</sup> es R<sup>5-3</sup>; y  
 R<sup>10e</sup> es -(CR<sup>11c</sup>R<sup>11d</sup>)<sub>s</sub>-B(R<sup>12c</sup>)(R<sup>12d</sup>),

40 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Fórmula II:

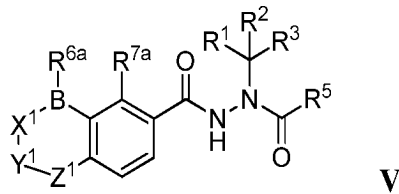


45 en la que:

R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en R<sup>5-3</sup>, R<sup>5-4</sup> y R<sup>5-5</sup>;  
 o es 0; y

50 cada uno de R<sup>10b</sup> y R<sup>10c</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcóxialquilo, alcoxi C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, o una sal o un solvato de los mismos farmacéuticamente aceptables.

4. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Fórmula V:



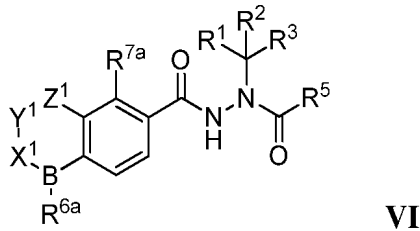
en la que:

- 5  $R^7$  a se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo;  
 $Z^1$  está ausente o es -O-; y  
 $X^1$  es -O- o -N(H)-,

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

10

5. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Fórmula VI:



15 en la que:

- $R^{7a}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo;  
 $Z^1$  está ausente o es -O-; y  
 $X^1$  es -O- o -N(H)-,

20

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

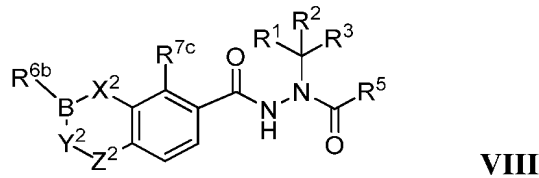
6. El compuesto de las reivindicaciones 4 o 5, en el que:

- 25  $R^{9a}$  y  $R^{9b}$  se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;  
 $Z^1$  está ausente; y  
 $m$  es 1, 2 o 3,

30

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

7. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Fórmula VIII:



35 en la que:

- $R^{7c}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo;  
 $Z^2$  está ausente;  
 $X^2$  es -O-;

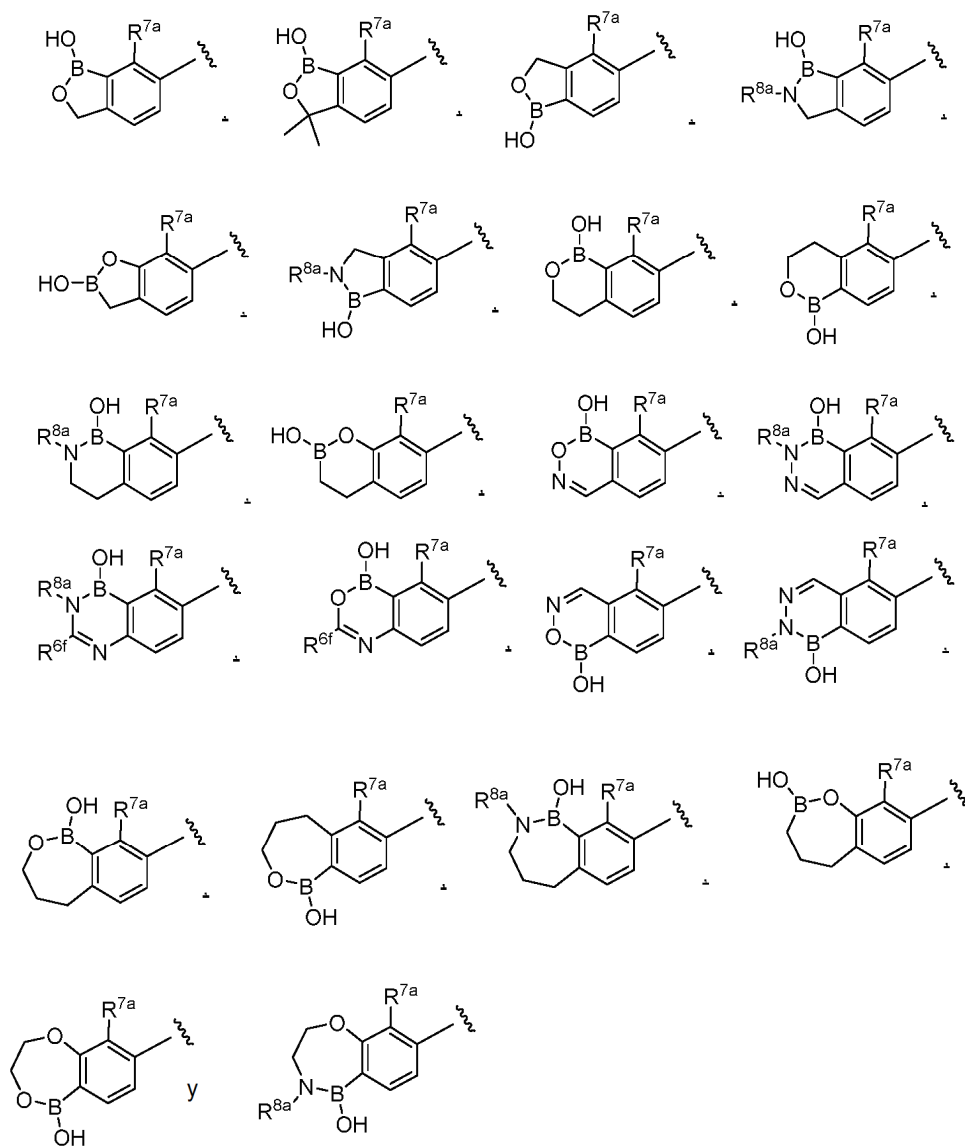
40

- $R^{9c}$  y  $R^{9d}$  se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno y metilo; y  
 $n$  es 1, 2 o 3,

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 45 8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

- $R^4$  se selecciona del grupo que consiste en:



5

R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en R<sup>5</sup>-3, R<sup>5</sup>-4 y R<sup>5</sup>-5;

R<sup>10e</sup> es hidrógeno;

R<sup>7a</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>;

10

R<sup>8a</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1-4</sub>; y

R<sup>6f</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxilo y -NH<sub>2</sub>,

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

15

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que:

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido; y

R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido,

20

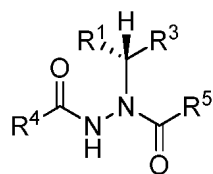
o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos; preferiblemente en el que

(i) R<sup>2</sup> es hidrógeno y R<sup>3</sup> es terc-butilo, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos; o

25

(ii) en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son cada uno metilo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

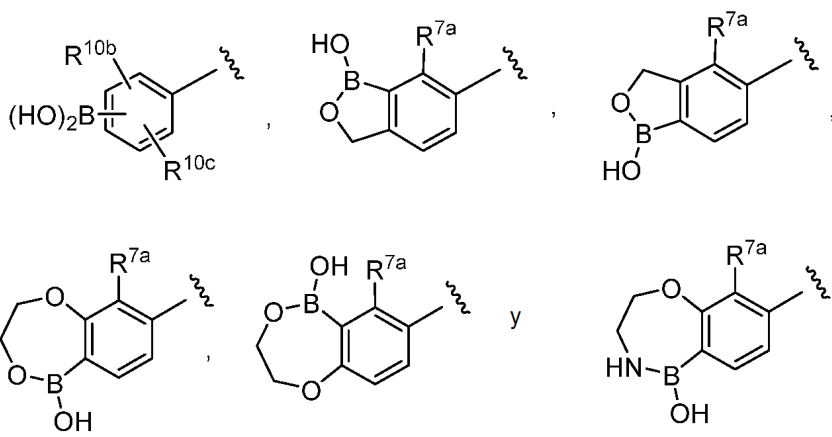
10. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Fórmula XI:



**XI**

5 en la que R<sup>1</sup> no es igual a R<sup>3</sup>, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, preferiblemente en la que:

R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en:



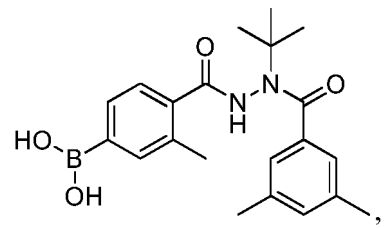
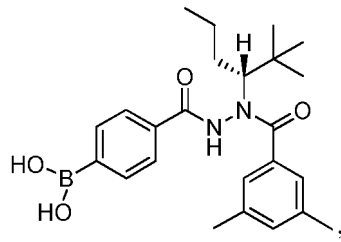
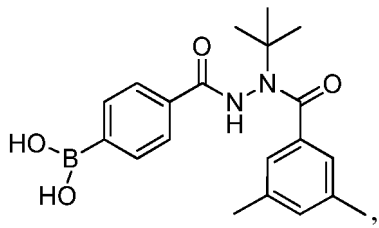
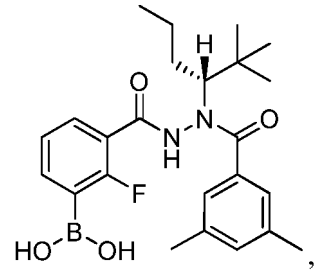
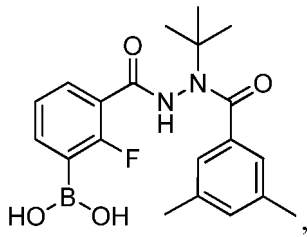
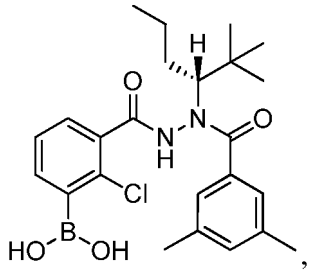
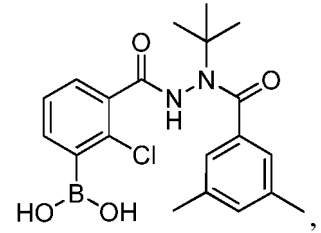
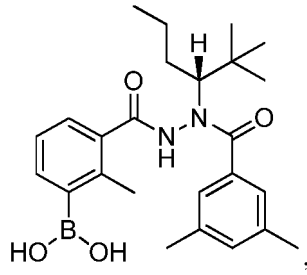
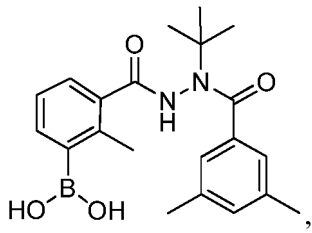
10

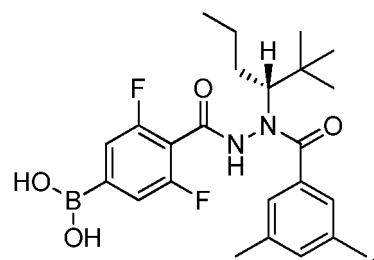
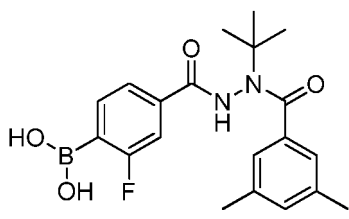
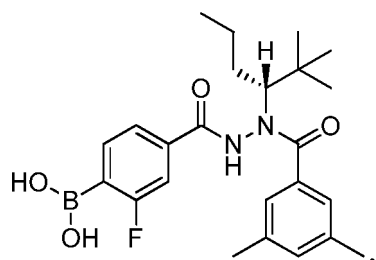
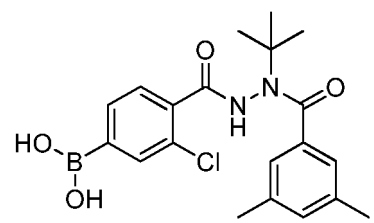
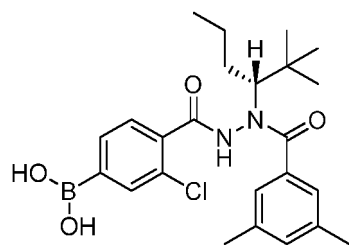
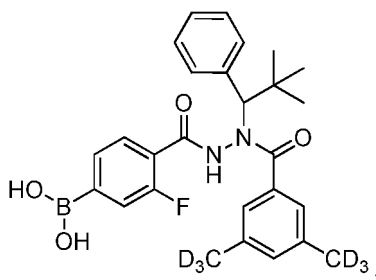
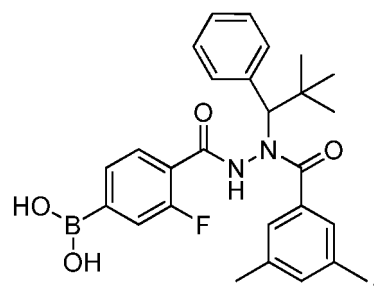
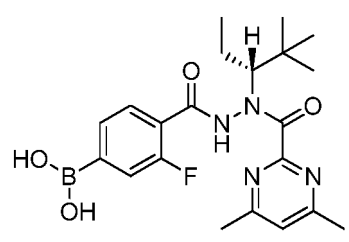
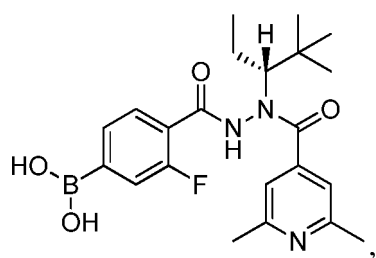
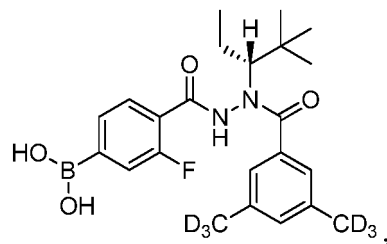
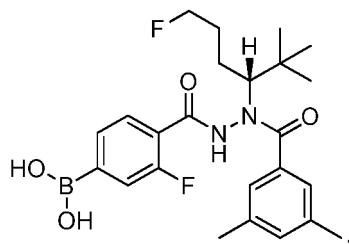
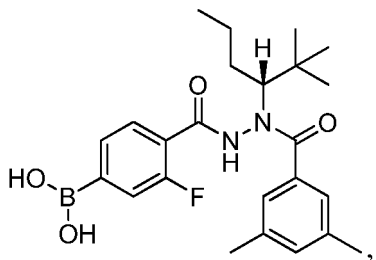
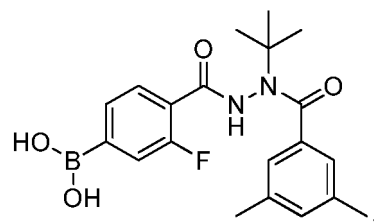
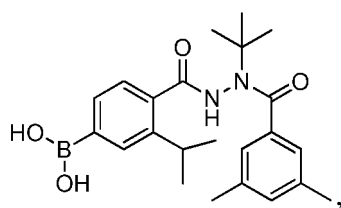
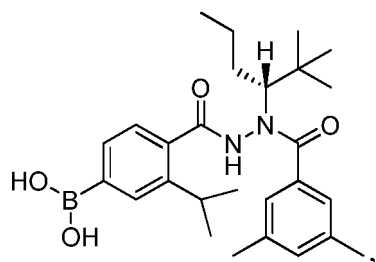
R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en R<sup>5-3</sup>, R<sup>5-4</sup> y R<sup>5-5</sup>; y R<sup>10e</sup> es hidrógeno,

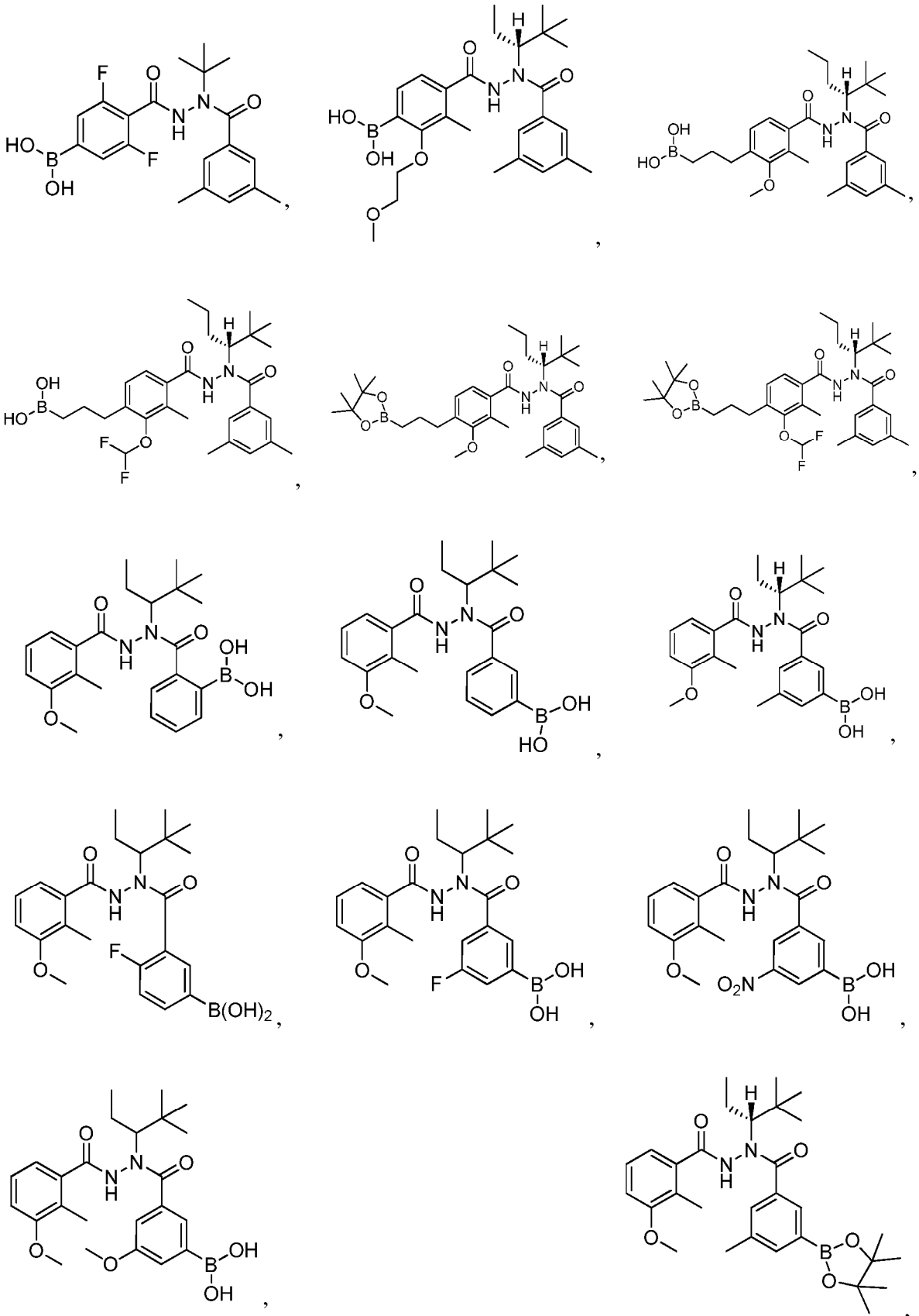
15

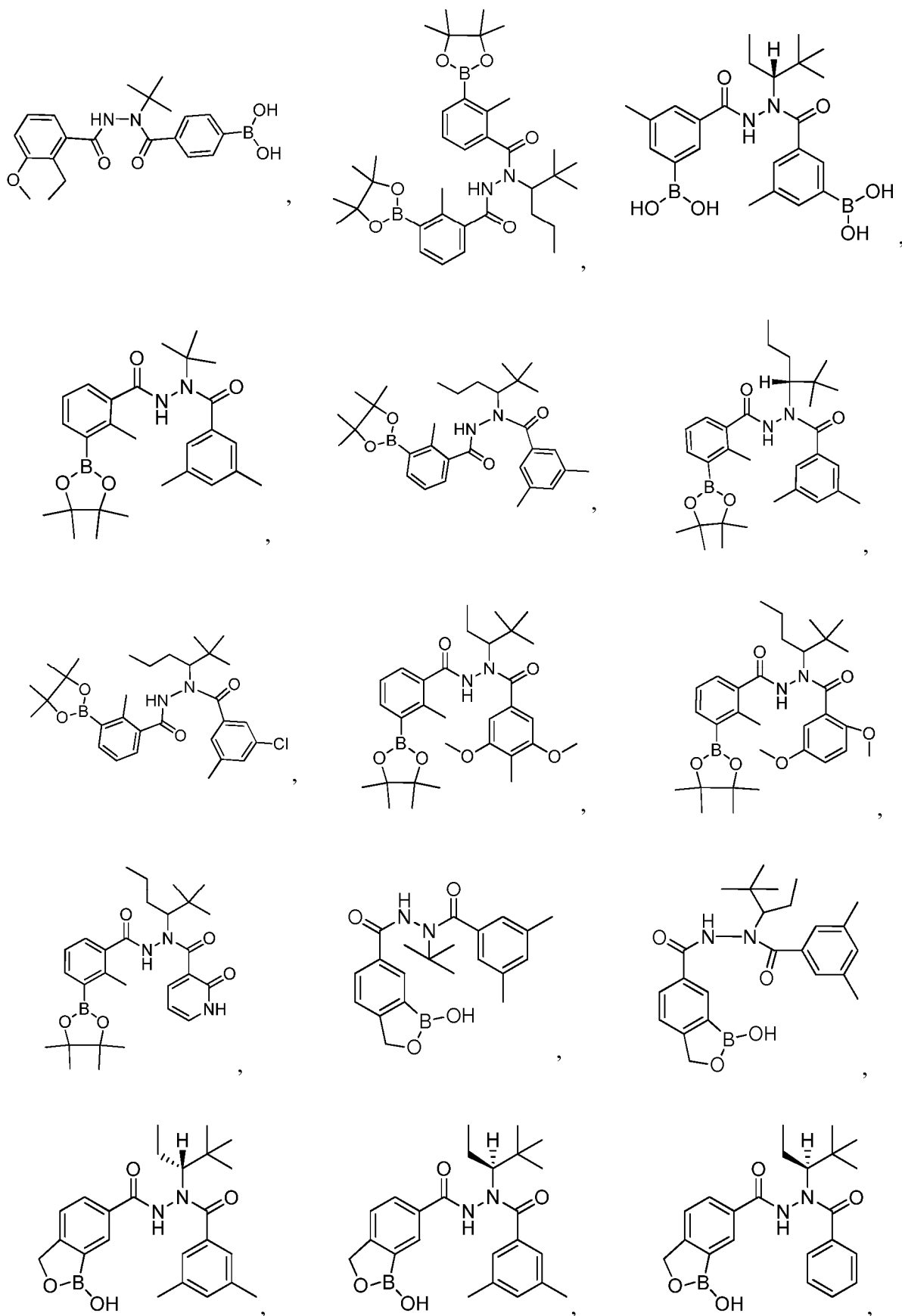
o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

11. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

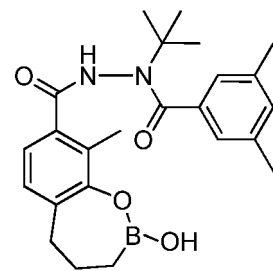
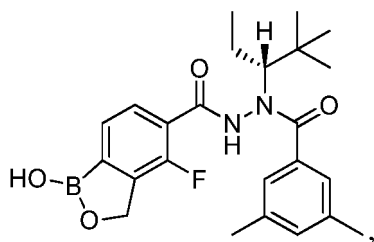
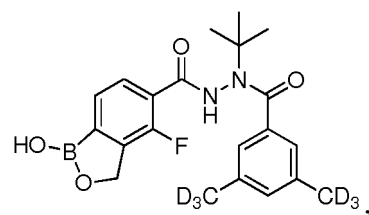
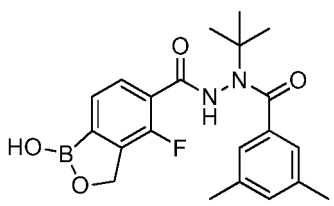
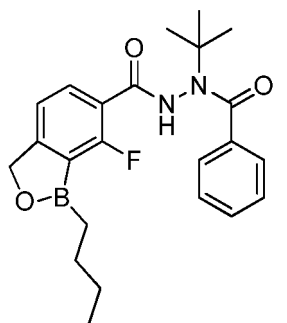
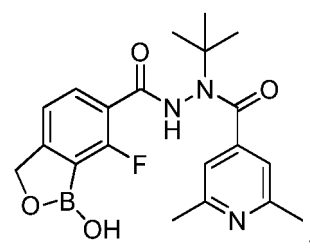
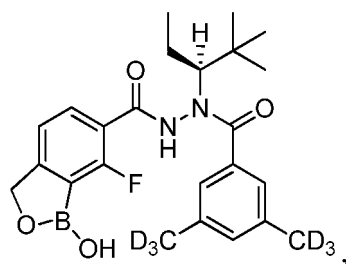
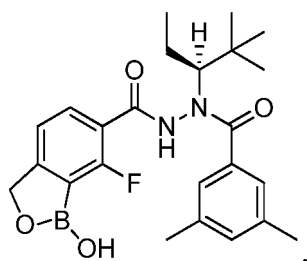
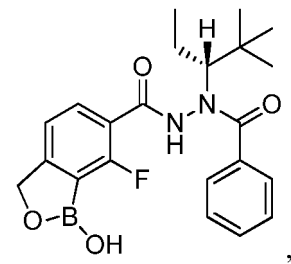
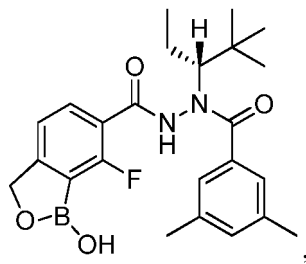
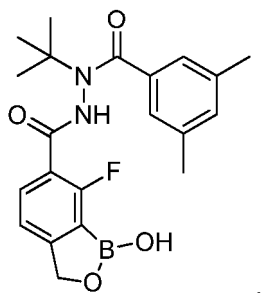
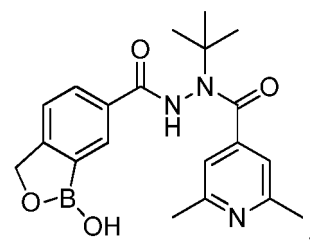
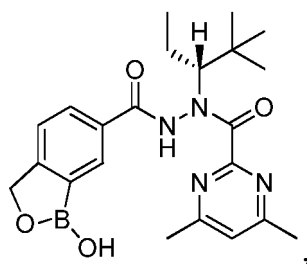
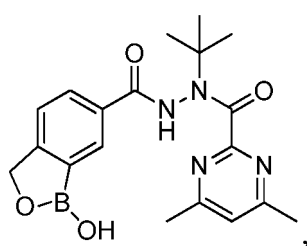


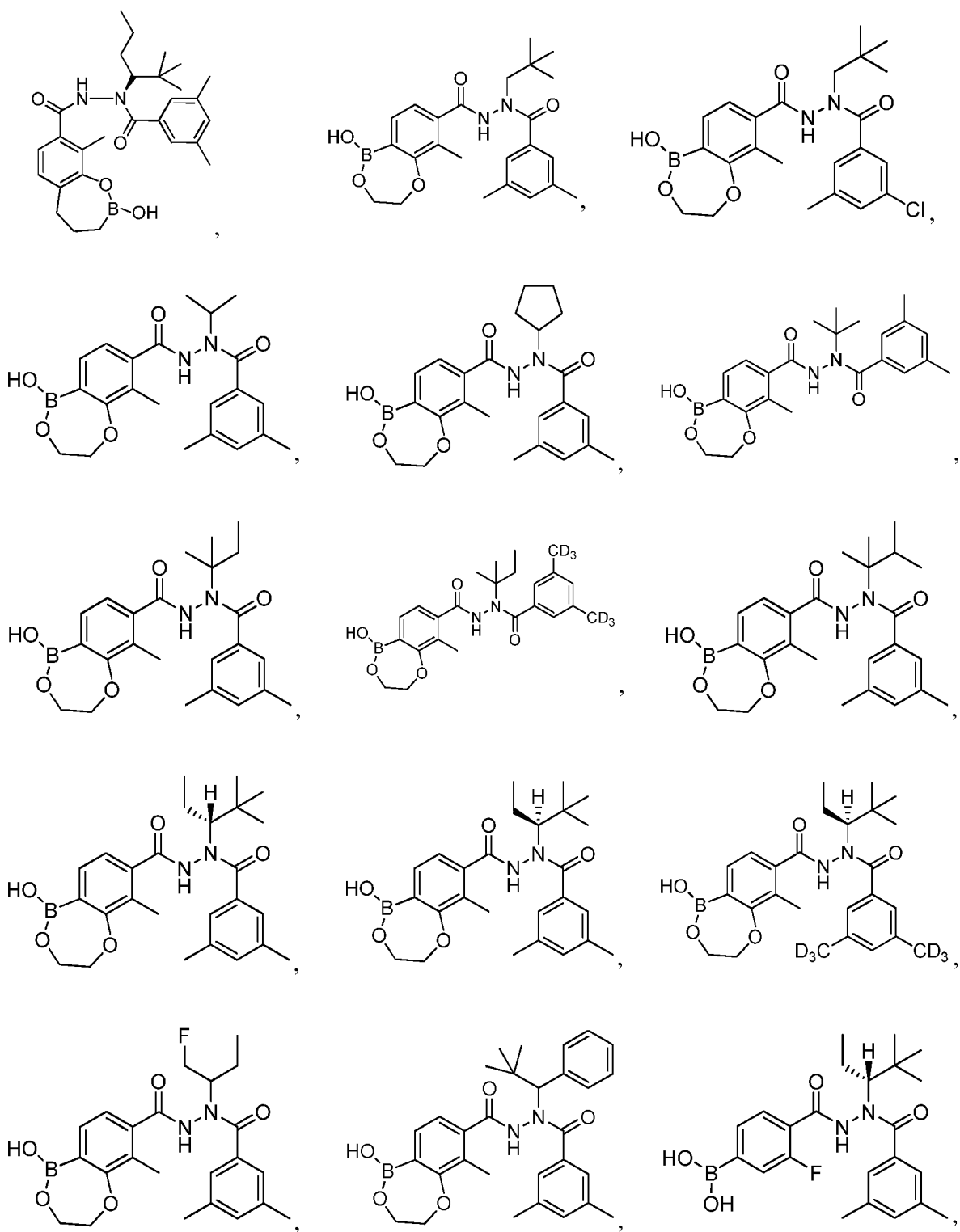


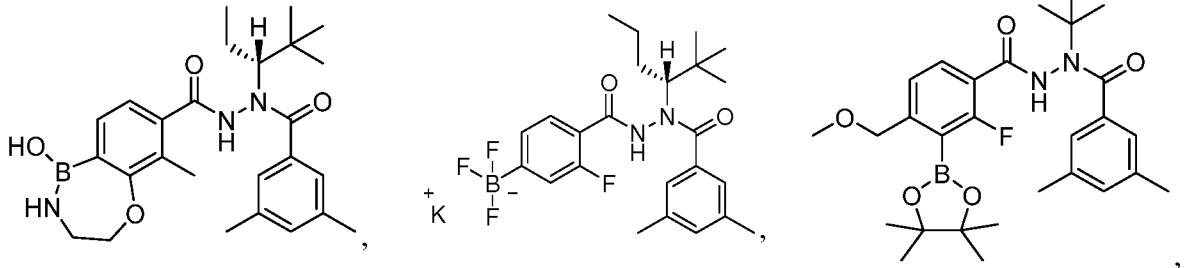
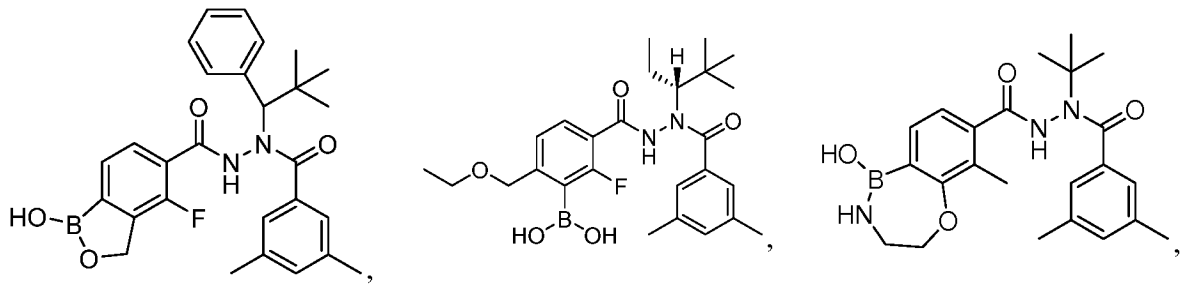
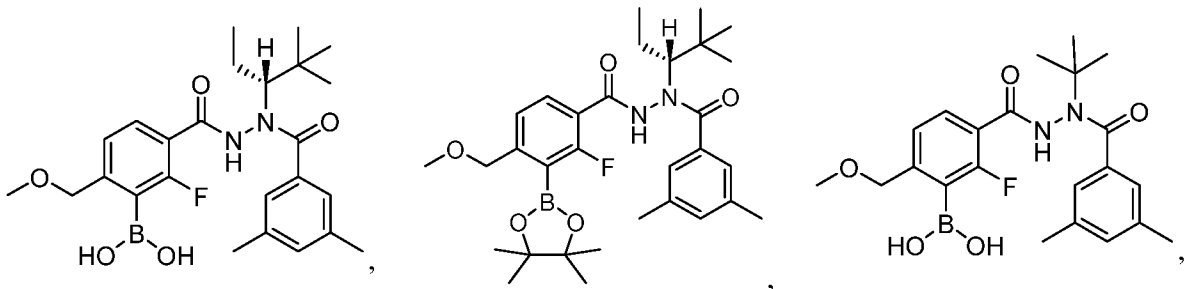




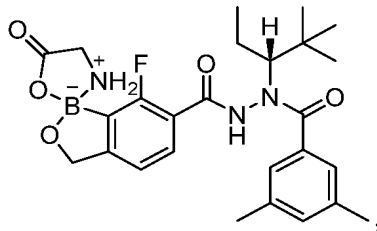








y

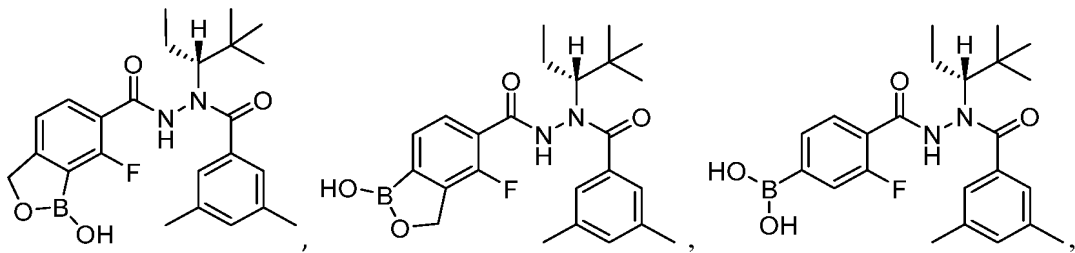


5

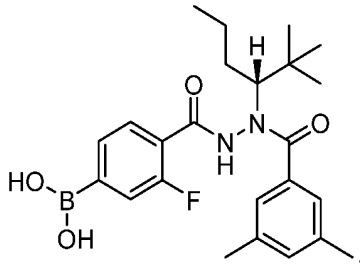
o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

12. El compuesto de la reivindicación 11 seleccionado del grupo que consiste en:

10



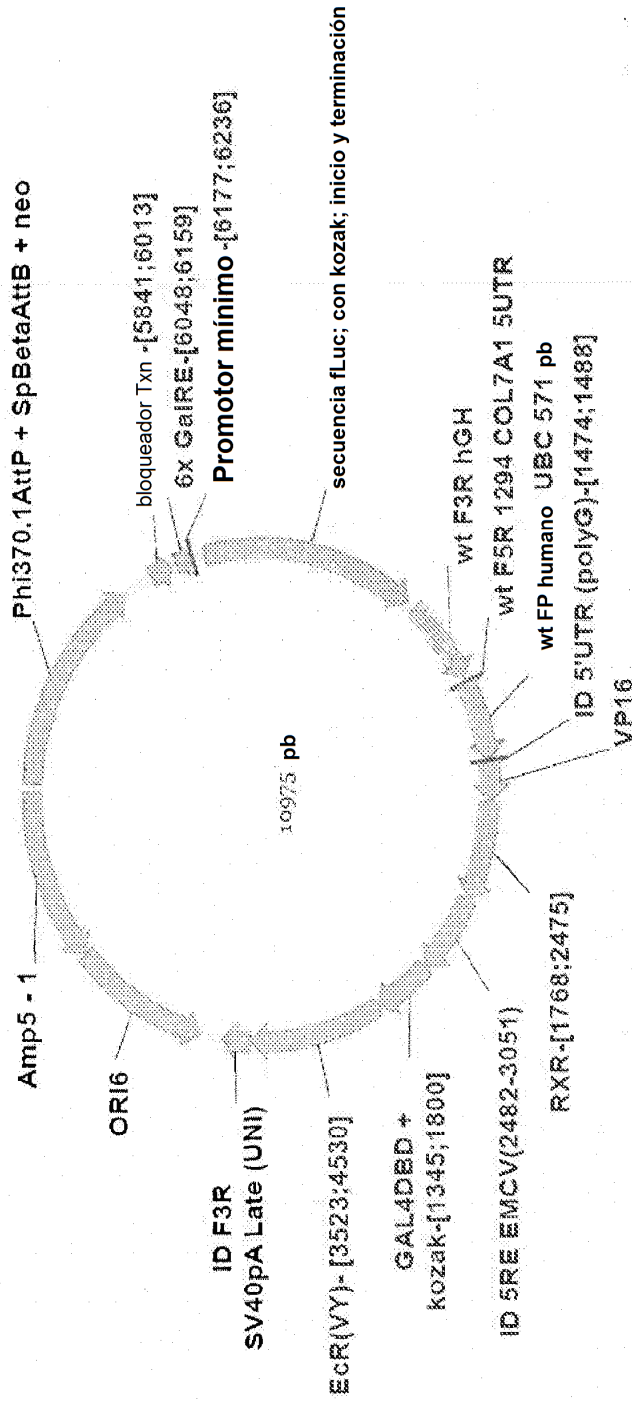
y



o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 5 13. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad, un trastorno, una lesión o una afección, preferiblemente en donde dichos enfermedad, trastorno, lesión o afección son cáncer, más preferiblemente en donde dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, linfoma, cáncer pancreático, cáncer de colon, melanoma, glioma, cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma de cabeza o cuello, carcinoma de pulmón, carcinoma de cuello de útero, carcinoma de células renales, micosis fungoide, leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin.
- 15 15. Un método para controlar insectos, comprendiendo el método poner en contacto dichos insectos o su hábitat con una cantidad de eficacia insecticida de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 20 16. Un kit que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

**Fig. 1**



**Vector RheoSwitch® (RS-1)**

Fig. 2A

GCTGAGCTATGCCTAATCAAGTCACGGTAACTATGACTCTCTTAAGGTAGCCAAATGGCG  
 CCACGAAAGGAGGTTCGTGAAATGGATAAAAAATACAGCGTTTTTCATGTACAACATAAC  
 TAGTTGTAGTGCCTAAATAATGCTTTTAAAACTTAAAAATATCAGATAACAGCTTGGTGG  
 CACCCATTGTGTTACAGGAGATAACAGCTTTATCTGTACTGATATTAATGACATGCTGCA  
 CTCGGTGTGAAAGGGCATCTAGTAGGCTATGGCAGGGCCTGCCGCCCGACGTTGGCTGC  
 GAGCCCTGGGCCTTACCCGAACCTGGGGGGTGGGGTGGGGAAAAGGAAAGAACGCGGGC  
 GTATTTGGCCCCAATGGGGTCTCGGTGGGGTATCGACAGAGTGCCAGCCCTGGACCGAAC  
 CCCGCTTTATGAACAAACGACCCAACACCGTGCCTTTTATCTGTCTTTTATTGCCCCT  
 CATAGCGCGGTTCCTTCCGGTATTGTCTCCTTCCGTGTTTTCATCAGAAAACTCGTCCA  
 GCAGGCGGTAGAAAGCGATGCGCTGAGAATCTGGTGCAGCGATGCCGTACAGAACCAGGA  
 AGCGGTGAGCCATTCCGCCCCAGTTCTTCAGCGATGTCGCGGGTAGCCAGAGCGATGT  
 CCTGGTAGCGGTGAGCAACGCCAGACAGCACAGTGCATGAAGCCAGAGAAGCGGCCGT  
 TTTCAACCATGATGTTTCGGCAGGCAAGCGTTCGCCGTGGGTAAACAACAGGTCTTCGCCGT  
 CTGGCATAACGAGCTTTTAGGGCAGCGAACAGTTTCAGCCGGAGCCAGGCCCTGGTGTCTT  
 CGTCCAGGTTCGTCTGGTCAACCAGGCCAGCTTCCATGCGGGTGCAGCGCGTTTCGATGC  
 GGTGTTTAGCCTGGTGGTGAACGGACAAGTAGCCGGGTCCAGGGTGTGCAGGCGGCCA  
 TAGCGTCAGCCATGATAGAAACTTTTTCAGCCGGAGCCAGGTGAGAAGACAGCAGATCCT  
 GGCCCGAACTTCGCCAGCAGCAGCCAGTTCGCCGCCAGCTTCCGTAAACAACGTCCAGAA  
 CAGCAGCGCACGGAACGCCGGTGGTAGCCAGCCAAGACAGGCGAGCAGCTTCGTCTTGCA  
 GTTCGTTCAGAGCGCCAGACAGGTTCGTTTAAACGAACAGAACCGGGCGGCCCTGAGCAG  
 ACAGGCGGAAAACAGCAGCGTTCAGAGCAGCCGATGGTTTGTGTGCCAGTCGTAACCAA  
 ACAGACGTTCAACCAAGCAGCCGGAGAGCCAGCGTGCAGGCCGTCTGTTTCGATCATGG  
 TGGCCCCCCCCCCCCCGGAATAGCTCTGAGGCCGAGGAGCTTCCGCCCTTCGCATAAAT  
 AAAAAAATAGTTCAGCCATGGGGCGGAGAATGGGGCGAACTGGGGCGAGTTAGGGGGCGG  
 GATGGGGCGGAGTTAGGGGCGGGACTATGGTTGCTGACTAATTGAGATGCTTGCTTTGCAT  
 ACTTCTGCCTGCTGGGGAGCCTGGGGACTTTCCACACCTGGTTGCTGACTAATTGAGATG  
 CTTGCTTTGCATACTTCTGCCTGCTGGGGAGCCTGGGGACTTTCCACACCCTAACCATGC  
 ATTCAACTATCCCAACGAGGGATTCTGAAGGACGATACCTACGTTAGACTTAACTATAACG  
 GTCCTAAGGTAGCGACCCTTAGACGTTTGAACCCCTAGGGCCGCACAGGCCCGCCGAC  
 GATCCGAGCGTGGCCATCGTGGCCACCTAAGTGGTCCAGGAACGGCGTGGGCTCGTTTA  
 AACCGTACCATTAGGGAAAGTACCACCTTATGTGGGCGATCGCTTAATTAAGGCCGCGCCG  
 CCGCAATAAAAATATCTTTATTTTATTACATCTGIGTGTGGTTTTTTGTGTGAATCCAT  
 AGTACTAACATACGCTCTCCATCAAACAACGAAACAACAACTAGCAAAAATAGGC  
 TGTCCCCAGTGCAAGTCCAGGTGCCAGAACATTTCTCTATCCATAATGCAGGGGTACCGG  
 GTGATGACGGTGAAAACCTCCAATTG [CGGAGTACTGTCTCCGAGCGGAGTACTGTCTT  
 CCGAGCGGAGTACTGTCTCCGAGCGGAGTACTGTCTCCGAGCGGAGTACTGTCTCCG  
 AGCGGAGTACTGTCTCCGAGCGGAGGATC]<sup>1</sup>CCCGGGACCTAGAGGGTATATAATGGG  
 TGCCTTAGCTGGTGTGTGACCTCATCTTCCGTGTACGCCCTGCAGGGGCGGCCACGCGT  
 CCGCGGGCTAGCGCCACC [ATGGAAGATGCCAAAAACATTAAGAAGGGCCCAGCGCCAT  
 CTACCCACTCGAAGACGGGACCGCTGGCGAGCAGCTGCACAAAGCCATGAAGCGCTACGC  
 CCTGGTGC CGGCACCATCGCCTTACCGACGCACATATCGAGGTGGACATTACCTACGC  
 CGAGTACTTCGAGATGAGCGTTCCGGCTGGCAGAAGCTATGAAGCGCTATGGGCTGAATAC

---

[6x GalRE]<sup>1</sup>

Fig. 2B

AAACCATCGGATCGTGTTGTCAGCGAGAATAGCTTGCAGTTCTTCATGCCCGTGTGGG  
 TGCCCTGTTTCATCGGTGTGGCTGTGGCCCCAGCTAACGACATCTACAACGAGCGCGAGCT  
 GCTGAACAGCATGGGCATCAGCCAGCCCACCGTCGTATTCGTGAGCAAGAAAGGGCTGCA  
 AAAGATCCTCAACGTGCAAAAGAAGCTACCGATCATACAAAGATCATCATCATGGATAG  
 CAAGACCGACTACCAGGGCTTCCAAAGCATGTACACCTTCGTGACTTCCCATTGCCACC  
 CGGCTTCAACGAGTACGACTTCGTGCCCGAGAGCTTCGACCGGGACAAAACCATCGCCCT  
 GATCATGAACAGTAGTGGCAGTACCGGATTGCCCAAGGGCGTAGCCCTACCGCACCGCAC  
 CGCTTGTGTCGGATTTCAGTCATGCCCGCGACCCCATCTTCGGCAACCAGATCATCCCCGA  
 CACCGCTATTCTCAGCGTGGTGCCATTTACCACGGCTTCGGCATGTTACCACGCTGGG  
 CTACTTGATCTGCGGCTTTTCGGGTCGTGCTCATGTACCGCTTCGAGGAGGAGCTATTCTT  
 GCGCAGCTTGCAAGACTATAAGATTCAATCTGCCCTGCTGGTGGCCACACTATTTAGCTT  
 CTTTCGTAAGAGCACTCTCATCGACAAGTACGACCTAAGCAACTTGCACGAGATCGCCAG  
 CGGCGGAGCGCCTCTCAGCAAGGAGGTAGGTGAGGCCGTGGCCAAACGCTTCCACCTACC  
 AGGCATCCGCCAGGGCTACGGCCTGACAGAAACAACCAGCGCCATTCTGATCACCCCCGA  
 AGGGGACGACAAGCCTGGCGCAGTAGGCAAGGTGGTGGCCCTTCTTCGAGGCTAAGGTGGT  
 GGAATTGGACACAGGTAAGACCCTGGGTGTGAACCAGCGCGGCGAGCTGTGCGTCCGTGG  
 CCCCATGATCATGAGCGGCTACGTGAACAACCCCGAGGCTACAAACGCTCTCATCGACAA  
 GGACGGCTGGCTGCACAGCGGCGACATCGCCTACTGGGACGAGGACGAGCACTTCTTCAT  
 CGTGACCGGCTCAAGAGCCTGATCAAATACAAGGGCTACCAGGTAGCCCCAGCCGAAC  
 GGAGAGCATCCTGCTGCAACACCCCCAACATCTTCGACGCCGGGGTCGCTGGCCTGCCGA  
 CGACGATGCTGGCGAGCTGCCCCCGCAGTCGTGCTGGAACACGGTAAAAACCATGAC  
 CGAGAAGGAGATCGTGGACTATGTGGCCAGCCAGGTTACAACCGCCAAGAAGCTGCGCGG  
 TGGTGTGTGTTTCGTGGACGAGGTGCCATAAGGACTGACCGGCAAGTTGGACGCCCGCAA  
 GATCCGCGAGATTCTCATTAAGGCCAAGAAGGGCGGCAAGATCGCCGTGTAA] <sup>2</sup>ATCGAT  
 TGCGCAAAGCTTTCGCGATAGGGCAGACCAATGGGTGTGTACGTAGCGGCCCGCTCGACT  
 GATGGGTGGCATCCCTGTGACCCCTCCCAGTGCCTCTCCTGGCCCTGGAAGTTGCCACT  
 CCAGTGGCCACCAGCCTTGTCTAATAAAATTAAGTTGCATCATTTTGTCTGACTAGGTG  
 TCCTTCTATAATATTATGGGGTGGAGGGGGGTGGTATGGAGCAAGGGGCAAGTTGGGAAG  
 ACAACCTGTAGGGCCTGCGGGGTCTATTGGGAACCAAGCTGGAGTGCAGTGGCACAATCT  
 TGGCTCACTGCAATCTCCGCCTCCTGGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCAG  
 TTGTTGGGATTCCAGGCATGCATGACCAGGCTCAGCTAATTTTGTTTTTTTGGTAGAGA  
 CGGGGTTTTACCATATTGGCCAGGCTGGTCTCCAACCTCCTAATCTCAGGTGATCTACCCA  
 CCTTGGCCTCCCAAATTGCTGGGATTACAGGCGTGAACCACTGCTCCCTTCCCTGTCTT  
 CTGATTTTTAAATAACTATAACCAGCAGGAGGACGTCCAGACACAGCATAGGCTACCTGGC  
 CATGCCCAACCGGTGGGACATTTGAGTTGCTTGGTGGCACTGTCTCTCATGCGTTGGG  
 TCCACTCAGTAGATGCCTGTTGAATTATTAAATCGGTCCGCGTACGGCTCTTCTCCCCC  
 TCGAGGGCCTCCGCGCCGGTTTTTGGCGCTCCCGCGGGCGCCCCCTCCTCACGGCGAG  
 CGCTGCCACGTCAGACGAAGGGCGCAGCGAGCGTCTGATCCTTCCGCCCGGACGCTCAG  
 GACAGCGGCCCGCTGCTCATAAGACTCGGCCTTAGAACCCAGTATCAGCAGAAGGACAT  
 TTTAGGACGGGACTTGGGTGACTCTAGGGCACTGGTTTTCTTTCCAGAGAGCGGAACAGG  
 CGAGGAAAAGTAGTCCCTTCTCGGCGATTCGTGCGGAGGGATCTCCGTGGGGCGGTGAACG  
 CCGATGATTATATAAGGACGCGCCGGGTGTGGCACAGCTAGTTCCGTGCGAGCCGGGATT

[fLuc]<sup>2</sup>

Fig. 2C

TGGGTGCGGTTCTTGTGGATCGCTGTGATCGTCACTTGGTGAGTAGCGGGCTGCT  
 GGGCTGGGTACGTGCGCTCGGGGTTGGCGAGTGTGTTTTGTGAAGTTTTTTAGGCACCTT  
 TTGAAATGTAATCATTGGGTCAATATGTAATTTTCAGTGTAGACTAGTAAATTGTCGG  
 CTAAATTCTGGCCGTTTTTGGCTTTTTTGTAGACGCCGCGGGGGGGGGGGGGGGCTAG  
 CGCCACC [ATGGGCCCAAGAAGAAAAGGAAGGTGGCCCCCCCCACCGACGTGAGCCTGG  
 GCGACGAGCTGCACCTGGACGGCGAGGACGTGGCCATGGCCCACGCCGACGCCCTGGACG  
 ACTTCGACCTGGACATGCTGGGCGACGGCGACAGCCCCGGCCCCGGCTTACCCCCCAGC  
 ACAGCGCCCCCTACGGCGCCCTGGACATGGCCGACTTCGAGTTCGAGCAGATGTTACCG  
 ACGCCCTGGGCATCGACGAGTACGGCGGC] <sup>3</sup>GAATTC [GAGATGCCCGTGGACAGGATTC  
 TGGAGGCCGAACCTCGCCGTGGAGCAGAAAAGCGACCAGGGCGTGGAGGGCCCCGGCGAA  
 CCGGGCGCAGCGGCAGCAGCCCCAACGACCCCGTGACCAACATCTGCCAGGCCGCCGACA  
 AGCAGCTGTTACCCCTGGTGGAGTGGGCCAAGAGGATTCCCCACTTCAGCAGCCTGCCCC  
 TGGACGACCAGGTGATCCTGCTGAGGGCCGGATGGAACGAGCTGCTGATCGCCAGCTTCA  
 GCCACAGGAGCATCGACGTGAGGGACGGCATCCTGCTGGCCACCGCCCTGCACGTCCATA  
 GGAACAGCGCCACAGCGCCGGAGTGGGCGCCATCTTCGACAGGGTCTGACCGAGCTGG  
 TGAGCAAGATGAGGGACATGAGGATGGACAAGACCAGCTGGGCTGCCTGAGGGCCATCA  
 TCCTGTTCAACCCGAGGTGAGGGGCCTGAAAAGCGCCAGGAGGTGGAGCTGCTGAGGG  
 AGAAGGTGTACGCCGCCCTGGAGGAGTACACCAGGACCACCCACCCCGACGAGCCCCGCA  
 GATTCGCCAAGCTGCTGCTGAGGCTGCCCAGCCTGAGGAGCATCGGCCTGAAGTGCCTGG  
 AGCACCTGTTCTTCTTCAGGCTGATCGGCGACGTGCCCATCGACACCTTCCTGATGGAGA  
 TGCTGGAGAGCCCCAGCGACAGCTGA] <sup>4</sup> GCATGCCCCCTCTCCCTCCCCCCCCCTAAC  
 GTTACTGGCCGAAGCCGCTTGGATAAAGGCCGGTGTGCGTTTTGTCTATATGTTATTTTCC  
 ACCATATTGCCGTCTTTTGGCAATGTGAGGGCCCCGAAACCTGGCCCTGTCTTCTTGACG  
 AGCATTCCTAGGGTCTTTCCCCTCTCGCCAAAGGAATGCAAGGTCTGTTGAATGTGCTG  
 AAGGAAGCAGTTCCTCTGGAAGCTTCTTGAAGACAAACAACGTCTGTAGCGACCCCTTTC  
 AGGCAGCGGAACCCCCACCTGGCGACAGGTGCCTCTGCGGCCAAAAGCCACGTGTATAA  
 GATACACCTGCAAAGGCGGCACAACCCCAGTGCCACGTTGTGAGTTGGATAGTTGTGGAA  
 AGAGTCAAATGGCTCTCCTCAAGCGTATTCAACAAGGGGCTGAAGGATGCCAGAAGGTA  
 CCCATTGTATGGGATCTGATCTGGGGCCTCGGTGCACATGCTTTACATGTGTTTAGTCG  
 AGGTTAAAAACGTCTAGGCCCCCCGAACCACGGGGACGTGGTTTTCTTTGAAAAACAC  
 GATCCATATGGCCACC [ATGAAGCTGCTGAGCAGCATCGAGCAGGCTTGCGACATCTGCA  
 GGCTGAAGAAGCTGAAGTGCAGCAAGGAGAAGCCCAAGTGCGCCAAGTGCCTGAAGAACA  
 ACTGGGAGTGCAGATACAGCCCCAAGACCAAGAGGAGCCCCCTGACCAGGGCCACCTGA  
 CCGAGGTGGAGAGCAGGCTGGAGAGGCTGGAGCAGCTGTTCCCTGCTGATCTTCCCAGGG  
 AGGACCTGGACATGATCCTGAAGATGGACAGCCTGCAAGACATCAAGGCCCTGCTGACCG  
 GCCTGTTCTGTCAGGACAACGTGAACAAGGACGCCGTGACCGACAGGCTGGCCAGCGTGG  
 AGACCGACATGCCCTGACCCTGAGGCAGCACAGGATCAGCGCCACCAGCAGCAGCGAGG  
 AGAGCAGCAACAAGGGCCAGAGGCAGCTGACCGTGAGCCCCGAGTTT] <sup>5</sup> CCCGGG [ATCA  
 GGCCCCGAGTGCCTGGTGCCCGAGACCCAGTGCGCCATGAAAAGGAAGGAGAAGAAGGCC  
 AGAAGGAGAAGGACAAGCTGCCCGTGGAGCACCACCACCGTCGATGACCACATGCCCCCA

[VP16]<sup>3</sup>

[RXR]<sup>4</sup>

[Gal4DBD]<sup>5</sup>



Fig. 2D

TCATGCAGTGCAGCCCCCCCCCCCCGAGGCCGCCAGGATTCACGAGGTCGTGCCAGGT  
 TCCTGAGCGACAAGCTGCTGGTGACCAACAGGCAGAAGAACATCCCCAGCTGACCGCCA  
 ACCAGCAGTTCCTGATCGCCAGGCTGATCTGGTATCAGGACGGCTACGAGCAGCCCAGCG  
 ACGAGGACCTGAAAAGGATCACCCAGACCTGGCAGCAGGCCGACGACGAGAACGAGGAGA  
 GCGACACCCCCCTTCAGGCAGATCACCGAGATGACCATCCTGACCGTGCAGCTGATCGTGG  
 AGTTCGCCAAGGGCCTGCCCGGATTGCGCAAGATCAGCCAGCCCCGACCAGATCACCCCTGC  
 TGAAGGCTTGCAGCAGCGAGGTGATGATGCTGAGGGTGGCCAGGAGGTACGACGCCGCCA  
 GCGACAGCATCCTGTTCCGCAACAACCAGGCTTACACCAGGGACAACACTACAGGAAGGCTG  
 GCATGGCCGAGGTGATCGAGGACCTCCTGCACTTCTGCAGATGTATGTACAGCATGGCCC  
 TGGACAACATCCACTACGCCCTGCTGACCGCCGTGGTGTATCTTCAGCGACAGGCCCGGCC  
 TGGAGCAGCCCCAGCTGGTGGAGGAGATCCAGAGGTACTACCTGAACACCCCTGAGGATCT  
 ACATCCTGAACCAGCTGAGCGGCAGCGCCAGGAGCAGCGTGTATCTACGGCAAGATCCTGA  
 GCATCCTGAGCGAGCTGAGGACCCTGGGAATGCAGAACAGCAATATGTGTATCAGCCTGA  
 AGCTGAAGAACAGGAAGCTGCCCCCCCTTCTGGAGGAGATTTGGGACGTGGCCGACATGA  
 GCCACACCCAGCCCCCCCCCATCCTGGAGAGCCCCACCAACCTGTGA] <sup>6</sup> ATCGATTAGAC  
 ATGATAAGATACATGATGAGTTTGGACAAACCACAACACTAGAATGCAGTGAAAAAATGC  
 TTAATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTAATTTGTAACCATTATAAGCTGCAATAAA  
 CAAGTTAATAAAACATTTGCATTCATTTTATGTTTCAGGTTTCAGGGGAGATGTGGGAGG  
 TTTTTTAAAGCAAGTAAAACCTCTACAAATGTGGTATCTAGAGCTCTTCCAAAATTAATA  
 CGCATTCGCGTGCAGAAATCATTACCCTGTTATCCCTACGCCTAGCCTTAGGGTTCACATC  
 TATGTCGGGTGCGGAGAAAGAGGTAATGAAATGGCAATAACAGGCTAGAACCAGCTAACG  
 TTAGGAGCATAGATTGGGGCATTCGCGAACTATAAATTGCGTTGCGCTCACTGCCCGCTT  
 TCCAGTCGGGAAACCTGTGCTGCCAGCTGCATAAATGAATCGGCCAACGCGCGGGGAGAG  
 GCGGTTTTGCGTATTGGGCGCGCTTCCGCTTCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTGCG  
 TTCGGCTGCGGCGAGCGGTATCAGCTCACTCAAAGGCGGTAATACGTTATCCACAGAAT  
 CAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGCAAAAGGCCAGCAAAGGCCAGGAACCGTA  
 AAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCACAAAA  
 ATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATAACAGGCGTTTC  
 CCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATACCTGT  
 CCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCA  
 GTTCGGTGTAGGTGCTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTTCAGCCCG  
 ACCGCTGCGCCTTATCCGTAACCTATCGTCTTGAGTCCAACCCGTAAGACACGACTTAT  
 CGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTA  
 CAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGAACAGTATTTGGTATCT  
 GCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAAC  
 AAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTTGTTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAA  
 AAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAAACGAAA  
 ACTCACGTTAAGGGATTTTGGTTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTACCTAGATCCTTTT  
 TAAATTAATAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAACTTGGTCTGACA  
 TGCGCAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATCTGTCTATTTCTGTT  
 CATCCATAGTTGCTGACTCCCCGTGCTGTAGATAACTACGATACGGGAGGGCTTACCAT  
 CTGGCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGAGACCCACGCTCACCGGCTCCAGATTTATCAG

[EcR VY]<sup>6</sup>

Fig. 2E

CAATAAACCCAGCCAGCCGGAAGCCCGAGCGCAGAAGTGGTCCTGCAACTTTATCCGCCT  
CCATCCAGTCTATTAAGTGTGCCCAGGCTAGAGTAAGTAGTTCCCCAGTTAATAGTT  
TGCGGAGCGTTGTTGCCATTGCTACAGGCATCGTGGTGTACCGCTCGTCCGTTTGGTATGG  
CTTCATTCAGCTCCGGTTCCCAACGATCAAGGCGAGTTACATGATCCCCATGTTGTGCA  
AAAAAGCGGTTAGCTCCTTCGGTCTCCGATGGTTGT CAGAAGTAAGTTGGCCGAGTGT  
TATCACTCATGGTTATGGCAGCACTGCATAATTCTCTTACTGTCATGCCATCCGTAAGAT  
GCTTTTCTGTGACTGGTGAGTATCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTATGCCGGCGAC  
CGAGTTGCTCTTGCCCGGCGTCAATACGGGATAATACCGCGCCACATAGCAGAACTTTAA  
AAGTGCTCATCATTGGGAAGCGTTCTTCGGGGCGAAAACCTCAAGGATCTTACCGCTGT  
TGAGATCCAGTTCGATGTAACCCACACGAGCACCCAACTGATCTTCAGCATCTTTTACTT  
TCACCAGCGTTTCTGGGTGAGCAAAAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAGGGAATAA  
GGCGGACACGGAAATGTTGAATACTCATACTCTTCCTTTTCAATATTATTGAAGCATT  
ATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAAA  
TAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTGAGGTCTAAGAAACCATTTATTA  
TCATGACATTAACCTATAAAAATAGGCGTATCACGAGGCCCTTTCTTCTCGCGCGTTTCG  
GTGATGACGGTGAAAACCTCTGACACATGCAGCTCCCGGATACGGTCACAGCTTGTCTGT  
AAGCGGATGCCGGGAGCAGACAAGCCCGTCAGGGCGCGTCAGCGGGTGTGGCGGGTGT  
GGGGCTGGCTTAA (SEQ ID NO: 1)

Fig. 3

