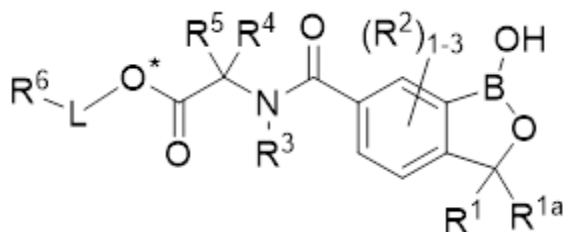


BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En ciertas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I;

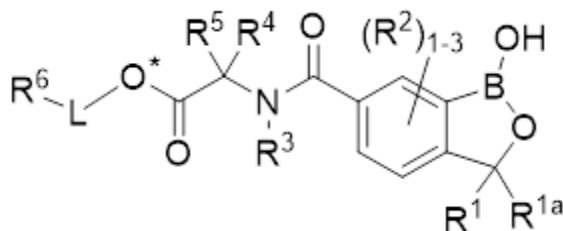


I

o una sal farmacéuticamente aceptable, en donde cada uno de R¹, R^{1a}, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, y L son como se define y describe en las clases y subclases de este documento.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE CIERTAS MODALIDADES

En ciertas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I);



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ es hidrógeno o C₁₋₆ alifático;

R^{1a} es hidrógeno o C₁₋₆ alifático; o

condiciones para permitir su producción, detección y, en algunas modalidades, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los fines divulgados en este documento.

Los sustitutos monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" son independientemente halógeno; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, que puede ser sustituido con R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ que puede ser sustituido con R° ; $-CH=CHPh$, que puede ser sustituido con R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -pyridilo que puede ser sustituido con R° ; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R)C(O)R^\circ$; $-N(R)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(C_{1-4}$ alquileo recto o ramificado) $O-N(R^\circ)_2$; o $-(C_{1-4}$ alquileo recto o ramificado) $C(O)O-N(R^\circ)_2$, en donde cada R° puede ser sustituido como se define adelante y es independientemente

hidrógeno, C_{1-6} alifático, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2-$ (anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros), o un anillo arilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 6 miembros que tiene de 0 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o independientemente de la definición anterior, dos ocurrencias independientes de R, tomadas junto con sus átomos de intervención, forman un anillo mono- o bicíclico de arilo, saturado o parcialmente insaturado, de 3 a 12 miembros, que tiene de 0 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, que puede ser sustituido como se define más adelante.

Los sustitutos monovalentes adecuados en $R^\bullet$ (o el anillo formado al tomar dos ocurrencias independientes de $R^\bullet$ junto con sus átomos de intervención), son independientemente halógeno, $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$, $-(haloR^\bullet)$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$; $-O(haloR^\bullet)$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$, $-NO_2$, $-SiR^\bullet_3$, $-OSiR^\bullet_3$, $-C(O)SR^\bullet$, $-(C_{1-4}$ alquileo recto o ramificado) $C(O)OR^\bullet$, o $-SSR^\bullet$ en donde cada $R^\bullet$ es no sustituido o en donde esté precedido por "halo" es sustituido sólo con uno o más halógenos, y es independientemente seleccionado de C_{1-4} alifático, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo arilo saturado, o parcialmente insaturado de 5 a 6 miembros que

tiene de 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustitutos divalentes convenientes en un átomo de carbono saturado de R° incluyen $=O$ y $=S$.

- 5 Los sustitutos divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen los siguientes: $=O$, $=S$, $=NNR^*_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$, o $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$, en donde cada ocurrencia independiente de R^*
- 10 se selecciona de hidrógeno, C_{1-6} alifático que puede ser sustituido como se define más adelante, o un anillo arilo saturado o parcialmente insaturado no sustituido de 5 a 6 miembros, que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los
- 15 sustitutos bivalentes convenientes que están enlazados a carbonos vecinales sustituibles de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen: $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$, en donde cada ocurrencia independiente de R^* es seleccionada de hidrógeno, $C_1 - 6$ alifático que se puede sustituir como se define abajo o un
- 20 anillo arilo no sustituido de 5 a 6 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

- Los sustitutos adecuados del grupo alifático de R^*
- 25 incluyen halógeno, $-R^\bullet$, $-(haloR^\bullet)$, $-OH$, $-OR^\bullet$, $-O(haloR^\bullet)$,

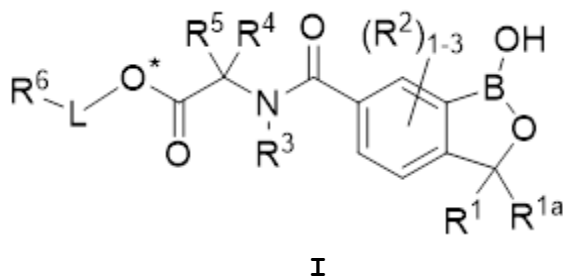
analíticas, como sondas en ensayos biológicos o como agentes terapéuticos de acuerdo con la presente invención.

El término "oxo", como se utiliza en el presente, significa un oxígeno que está doblemente enlazado a un átomo de carbono, formando así un carbonilo.

El símbolo " $\sim$ ", excepto cuando se usa como un enlace para representar estereoquímica desconocida o mixta, denota el punto de unión de una fracción química al resto de una molécula o fórmula química.

Compuestos

Como se describió anteriormente, en algunas modalidades se proporcionan compuestos de la fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable, en donde cada uno de R^1 , R^{1a} , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , y L es como se define anteriormente y describe en las clases y subclases de este documento tanto solos como en combinación.

Como se utiliza aquí, a menos que se indique lo contrario, las referencias a fórmula I también incluyen los

subgéneros de la fórmula I que define y se describe a continuación (p. ej., fórmulas **II, III, III-a, IV, V, V-a, V-b, VI-a, VI-b, VI-c, VI-d, VI-e, VI-f, VII-a, VII-b, VII-c, VIII-a, VIII-b, VIII-c, IX-a, y IX-b**).

5 Se apreciará que la "O*" utilizada en la fórmula I es un átomo de oxígeno y el "*" se usa aquí para referirse a la conectividad con el grupo L.

En algunas modalidades, R^1 y R^{1a} son hidrógeno.
En algunas modalidades, R^1 y R^{1a} son metilo.

10 En algunas modalidades, R^1 y R^{1a} se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo espiro carbocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; En algunas modalidades, R^1 y R^{1a} se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un
15 anillo espiro carbocíclico de 6 miembros. En algunas modalidades, R^1 y R^{1a} se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo espiro carbocíclico de 5 miembros. En algunas modalidades, R^1 y R^{1a} se toman junto con el átomo de carbono al que están
20 unidos para formar un anillo espiro carbocíclico de 4 miembros. En algunas modalidades, R^1 y R^{1a} se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo espiro carbocíclico de 3 miembros.

En algunas modalidades, R^2 es hidrógeno. En
25 algunas modalidades, R^2 es C_{1-6} alifático opcionalmente

sustituido. En algunas modalidades, R^2 es C_{1-6} alifático. En algunas modalidades, R^2 es metilo. En algunas modalidades, R^2 es etilo, propilo o isopropilo. En algunas modalidades, R^2 es metoxi o etoxi.

5 En algunas modalidades, un R^2 está presente. En algunas modalidades, dos R^2 están presentes. En algunas modalidades, tres R^2 están presentes.

En algunas modalidades, R^2 es carbociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6
10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^2 es carbociclilo monocíclico saturado de 3 a 6 miembros. En algunas modalidades, R^2 es ciclopropilo.

En algunas modalidades, R^2 es halógeno. En algunas modalidades, R^2 es flúor.

15 En algunas modalidades, R^2 es C_{1-6} alifático sustituido con halógeno. En algunas modalidades, R^2 es $-CH_2F_2$ o $-CF_3$. En algunas modalidades, R^2 es C_{1-6} alifático sustituido con hidrógeno.

En algunas modalidades, R^3 es hidrógeno. En
20 algunas modalidades, R^3 es C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^3 es metilo.

En algunas modalidades, R^4 es hidrógeno. En algunas modalidades, R^4 es un grupo de cadena lateral de aminoácido natural o no natural.

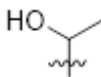
En algunas modalidades, R^4 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo consistente en C_{1-6} alifático. En algunas modalidades, R^4 es metilo, etilo, isopropilo, *t*-butilo, $-C(CH_3)_2OH$, o $-(CH_2)_2OH$. En algunas modalidades, R^4 es metilo. En algunas modalidades, R^4 es isopropilo. En algunas modalidades, R^4 es *t*-butilo.

En algunas modalidades, R^4 es $-(CH_2)_mSR$, $-(CH_2)_mOH$, $-(CH_2)_mF$, $-(CH_2)_mC(O)N(R)_2$, o $-C(O)OR$, en donde *m* es 1, 2, 3, 4, 5, o 6. En algunas modalidades, R^4 es $-(CH_2)_2SCH_3$. En algunas modalidades, R^4 es $-CH_2OH$. En algunas modalidades, R^4 es $-CH_2C(O)NH_2$ o $-(CH_2)_2C(O)NH_2$.

En algunas modalidades, *m* es 0, 1, 2 ó 3.

En algunas modalidades, R^4 es fenilo. En algunas modalidades, R^4 es fenilo opcionalmente sustituido con $-OH$.

En algunas modalidades, R^4 es carbociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^4 es carbociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros. En algunas modalidades, R^4 es ciclopropilo. En algunas modalidades, R^4 es ciclobutilo. En algunas modalidades, R^4 es ciclopentilo.

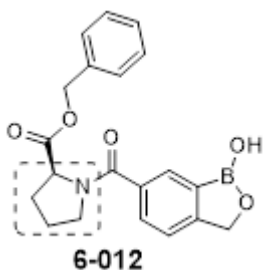
En algunas modalidades, R^4 es . En algunas modalidades, R^4 es . En algunas modalidades, R^4 es

En algunas modalidades, R^7 es un heteroarilo de 6 miembros

que tiene un nitrógeno. En algunas modalidades, R^7 es piridilo.

- 5 En algunas modalidades, R^7 es heteroarilo bicíclico de 7 a 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre. En algunas modalidades, R^7 es heteroarilo bicíclico de 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 heterátomo
- 10 seleccionado a partir de nitrógeno

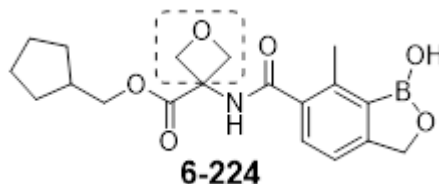
- En ciertas modalidades, R^3 y R^4 se toman junto con el átomo de carbono unido a R^4 y el átomo de nitrógeno unido a R^3 para formar un anillo heterociclilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-1
- 15 heteroátomos adicionales seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre. En algunas modalidades, R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono unido a R^4 y el átomo de nitrógeno unido a R^3 forman un heterociclo monocíclico de 5 miembros. Por ejemplo, en el compuesto del Ejemplo 6-012, R^3 y R^4
- 20 forman un heterociclo monocíclico de 5 miembros que tiene un nitrógeno:



En algunas modalidades, R^5 es hidrógeno. En algunas modalidades, R^5 es C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^5 es metilo.

En algunas modalidades, R^4 y R^5 se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo espiro heterocíclico de 3 a 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre. En algunas modalidades, R^4 y R^5 se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo espiro heterocíclico de 4 miembros que tiene un oxígeno. Por ejemplo, en el compuesto del Ejemplo 6-224, R^4 y R^5 forman un anillo espiro heterociclo de 4 miembros que tiene un oxígeno:

15



En algunas modalidades, R^4 y R^5 se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo espiro carbocíclico monocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido saturado o parcialmente insaturado. En algunas modalidades, R^4 y R^5 se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo espiro carbocíclico monocíclico de 3 miembros saturado o parcialmente insaturado. En algunas modalidades, R^4 y R^5 se toman junto con el átomo de carbono

al que están unidos para formar un anillo espiro carbocíclico monocíclico de 4 miembros saturado o parcialmente insaturado.

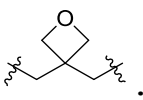
En algunas modalidades, L es un enlace covalente.

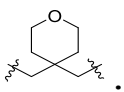
- 5 En algunas modalidades, L es una cadena bivalente de hidrocarburos opcionalmente sustituida C_{1-10} saturada o insaturada, recta o ramificada, en donde una, dos o tres unidades de metileno de L son opcionalmente e independientemente reemplazadas por -O-, -SO-, -S(O)₂-, -C(O)-
- 10 , -C(O)N(R)-, -S-, -N(R)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)C(O)-, -N(R)S(O)₂-, o -S(O)₂N(R)-. En algunas modalidades, L es cadena recta opcionalmente sustituida, C_{1-10} bivalente saturada o insaturada sustituida con uno o más de halógeno, -CF₃ o -OH. En algunas modalidades, R⁷ es -CH₂- opcionalmente sustituido.
- 15 En algunas modalidades L es -CH₂-, en donde -CH₂- es sustituido con uno o dos grupos metilo. En algunas modalidades L es -CH₂-, en donde -CH₂- es sustituido con dos grupos metilo. En algunas modalidades L es -CH₂-, en donde -CH₂- es sustituido con metilo.
- 20 En algunas modalidades, L es -CH₂CH₂- opcionalmente sustituido. En algunas modalidades L es -CH₂CH₂- sustituido con uno o más grupos metilo. En algunas modalidades L es -CH₂CH₂- sustituido con metilo. En algunas modalidades L es -CH₂CH₂- sustituido con -OH. En algunas

modalidades L es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ sustituido con halógeno. En algunas modalidades L es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ sustituido con flúor.

En algunas modalidades, L es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades L es
5 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ sustituido con $-\text{OH}$. En algunas modalidades L es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ sustituido con $-\text{CH}_2\text{OH}$.

En algunas modalidades, L es una cadena de hidrocarburos, recta o ramificada, C_{1-10} bivalente saturada o insaturada, en donde una, dos o tres unidades de metileno
10 de L son opcionalmente e independientemente reemplazadas por $-\text{Cy}-$. En algunas modalidades, una o dos unidades de metileno de L son independientemente sustituidas por $-\text{Cy}-$ donde $-\text{Cy}-$ es heterociclicileno monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 7 miembros con 1-2
15 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre.

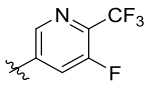
En algunas modalidades, L es . En algunas modalidades,

L es .

En algunas modalidades, L es una cadena de hidrocarburos, recta o ramificada, C_{1-10} bivalente saturada o insaturada, en donde una, dos o tres unidades de metileno
20 de L son opcionalmente e independientemente reemplazadas por $-\text{Cy}-$, $-\text{O}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})-$,

$-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2-$,
o $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})-$

sustituido con flúor. En algunas modalidades, R⁶ es piridilo sustituido con flúor y -CF₃. En algunas modalidades,

R⁶ es . En algunas modalidades, R⁶ es piridilo

sustituido con morfolinilo. En algunas modalidades, R⁶ es

5 piridilo sustituido con piperazinilo.

En algunas modalidades, R⁶ es pirimidinilo sustituido con halógeno. En algunas modalidades, R⁶ es pirimidinilo

sustituido con flúor. En algunas modalidades, R⁶ es

pirimidinilo sustituido con -CF₃. En algunas modalidades, R⁶

10 es pirimidinilo sustituido con -NH₂.

En algunas modalidades, R⁶ es pirazinilo sustituido con morfolinilo. En algunas modalidades, R⁶ es pirazinilo

sustituido con piperazinilo. En algunas modalidades, R⁶ es

pirazinilo sustituido con .

15 En algunas modalidades, R⁶ es heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre. En

algunas modalidades, R⁶ es heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 2 heteroátomos

20 seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre. En algunas modalidades, R⁶ es tiazolilo o imidazolilo opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, R⁶ es heteroarilo bicíclico de 7 a 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4

heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre. En algunas modalidades, R⁶ es heteroarilo bicíclico de 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno. En algunas modalidades, R⁶ es heteroarilo bicíclico de 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 heteroátomo seleccionado de nitrógeno. En algunas modalidades, R⁶ es heteroarilo bicíclico de 9 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 heteroátomo seleccionado de nitrógeno.

10 En algunas modalidades, R⁶ es heterociclilo bicíclico de 7 a 10 miembros opcionalmente sustituido saturado o parcialmente saturado que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre. En algunas modalidades, R⁶ es heterociclilo bicíclico de 9 miembros
15 opcionalmente sustituido saturado o parcialmente saturado que tiene un heteroátomo seleccionado de azufre.

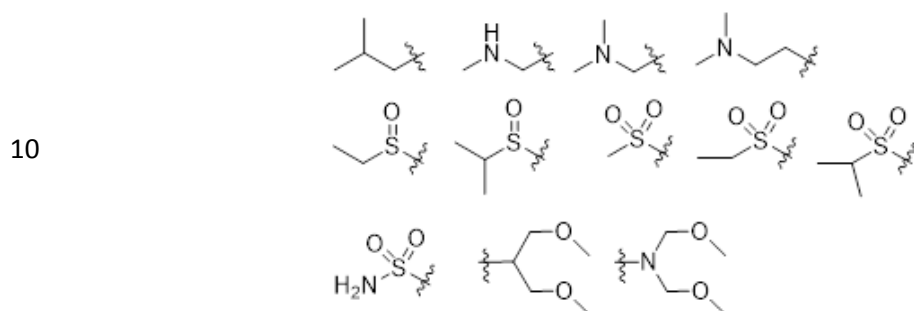
En algunas modalidades, R⁶ es heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre. En algunas modalidades, R⁶ es heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 6 miembros
20 opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre. En algunas
25 modalidades, R⁶ es heterociclilo monocíclico saturado o

-OH, -OCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)CH₃, -CF₃, -CN, -OCF₃, -S(O)₂CH₃,
 y -NHS(O)₂CH₃.

En algunas modalidades, R⁶ es C₁₋₆ alifático
 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R⁶ es
 5 C₁₋₆ alifático.

En algunas modalidades, R⁶ es -CF₃.

En algunas modalidades, R⁶ se selecciona de:



15 En algunas modalidades, L es un enlace covalente
 y R⁶ es hidrógeno.

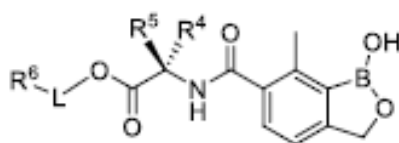
En algunas modalidades, L es un enlace covalente
 y R⁶ es fenilo. En algunas modalidades, L es un -CH₂- y R⁶
 es fenilo. En algunas encarnaciones, L es un -CH₂(CH₃)- y
 20 R⁶ es fenilo.

En algunas modalidades, L es -CH₂- y R⁶ es fenilo
 sustituido con un flúor. En algunas modalidades, L es
 -CH₂- y R⁶ es fenilo sustituido con dos grupos flúor. En

algunas modalidades, L es -CH₂- y R⁶ es . En algunas

o una sal farmacéuticamente aceptable, en donde cada uno de R^4 , R^5 , R^6 y L son como se define anteriormente y describe en las clases y subclases de este documento tanto solos como en combinación.

5 En algunas modalidades, se proporcionan compuestos de la fórmula **III-a**:

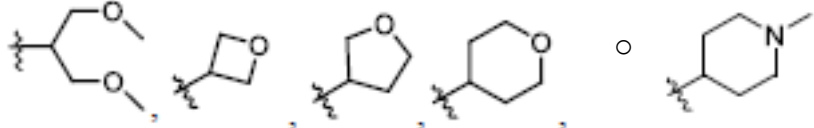


III-a

10

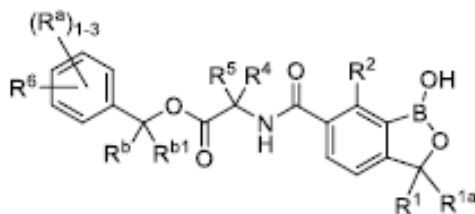
o una sal farmacéuticamente aceptable, en donde cada uno de R^4 , R^5 , R^6 y L son como se define anteriormente y describe en las clases y subclases de este documento tanto solos como en combinación. En algunas modalidades de

15 los compuestos de la fórmula **III-a**, L es un enlace covalente y R^6 es



En algunas modalidades, se proporcionan compuestos de la fórmula **IV**:

20



IV

25 o una sal farmacéuticamente aceptable, en donde

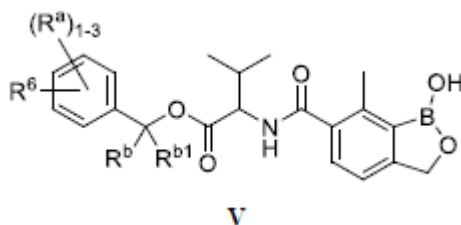
cada uno de R^1 , R^{1a} , R^b , R^{b1} , R^a , R^4 , R^5 , y R^6 es como se define anteriormente y describe en las clases y subclases de este documento tanto solos como en combinación. En algunas modalidades, cada R^a es

5 independientemente -hidrógeno, -halógeno, -OR, -NO₂, -CN, -SR, -N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -S(O)R, -S(O)₂R, -C(O)N(R)₂, -S(O)₂N(R)₂, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)OR, -N(R)S(O)₂R, o -OC(O)N(R)₂. En algunas modalidades, cada R^a es independientemente hidrógeno, metilo, -F, -Cl, -CF₃,
10 -CN, -OCF₃, o -S(O)₂CH₃. En algunas modalidades, R^a es independientemente flúor o cloro.

En algunas modalidades, R^b y R^{b1} son hidrógeno. En algunas modalidades, R^b y R^{b1} son metilo. En algunas modalidades, R^b es metilo y R^{b1} es hidrógeno. En algunas
15 modalidades de compuestos de la fórmula **IV**, R^6 es flúor y R^a es flúor. En algunas modalidades de compuestos de la fórmula **IV**, R^6 es flúor y dos R^a son flúor.

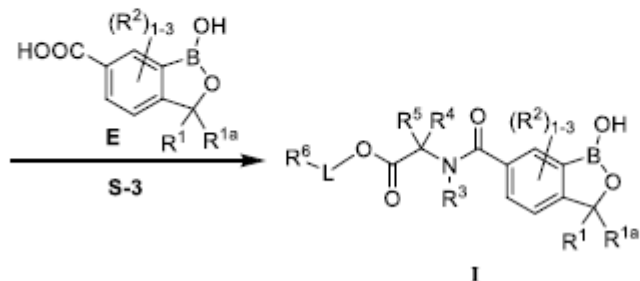
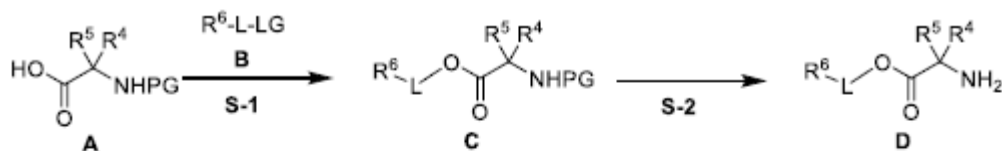
En algunas modalidades, se proporcionan compuestos de la fórmula **V**:

20



o una sal farmacéuticamente aceptable, en donde cada
25 uno de R^b , R^{b1} , R^a , y R^6 son como se define

Esquema A



en donde cada uno de R^1 , R^{1a} , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , y L son como se define y describe en las clases y subclases de este documento, y PG y LG se describen a continuación.

El grupo "LG" en el esquema A es un grupo de salida adecuado, es decir, grupos que están sujetos a desplazamiento nucleofílico. Un "grupo de salida adecuado" es un grupo químico que es fácilmente desplazado por una fracción química entrante deseada tal como una amina. Los grupos de salida adecuados son bien conocidos en la materia, ver, por ejemplo, "Advanced Organic Chemistry," Jerry March, 5ª Ed., pp. 351-357, John Wiley and Sons, N.Y. Dichos grupos de salida incluyen, pero no se limitan a, halógeno, alcoxi, sulfoniloxi, alquilsulfoniloxi opcionalmente sustituido, alquenilsulfoniloxi opcionalmente sustituido, arilsulfoniloxi opcionalmente sustituido, acilo

y fracciones de diazonio. Ejemplos de grupos de salida convenientes incluyen cloro, yodo, bromo, flúor, acetoxi, metoxi, metanosulfonilo (mesilo), tosiloxi, triflilo, nitro-fenilsulfonilo (nosilo) y bromo-fenilsulfonilo (brosilo).

Los grupos "PG" en el Esquema A son un grupo de protección adecuado, tal como se define anteriormente y se describe aquí. Una persona con conocimientos medios estará familiarizado con una variedad de grupos de protección y estrategias de grupos de protección que pueden usarse. Los grupos de protección hidroxilo y amino son bien conocidos en la materia e incluyen aquellos descritos a detalle en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3ª edición, John Wiley & Sons, 1999, cuya totalidad se incorpora en el presente por referencia.

En el Paso **S-1**, el amino ácido **A** es acoplado bajo condiciones convenientes con el compuesto **B** para formar el compuesto **C**. En algunas modalidades, el paso **S-1** emplea una base adecuada. Tales bases adecuadas y las condiciones adecuadas son conocidas en la materia y pueden variar con la elección de LG. En algunas modalidades, una base adecuada es una base inorgánica. En algunas modalidades, una base adecuada es K₂CO₃.

decir, THF, metil-THF, dioxano, acetonitrilo y sus combinaciones).

En el paso **S-6**, el salicilaldehído **H** es reaccionado para formar el compuesto **J**. En algunas
5 modalidades, X^J es -OTf. Las condiciones adecuadas para la introducción de un grupo triflato son conocidas en la materia. En algunas modalidades, el paso **S-6** incluye una base. En algunas modalidades, una base es una base amina. En algunas modalidades, una base amina es piridina, DMAP o una
10 combinación de los mismos.

En el paso **S-7**, el compuesto **J** es borado bajo condiciones adecuadas para proporcionar éster borónico **K**. Las condiciones adecuadas para el borado de triflatos son conocidas en la materia. En algunas modalidades, las
15 condiciones adecuadas comprenden diboro bis(pinacolato), una base y un catalizador de paladio. En algunas modalidades, una base se selecciona de acetato de potasio. En algunas modalidades, un catalizador de paladio es [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio] (II). El Paso
20 **S-7** puede opcionalmente emplear un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados para su uso en el Paso **S-7** incluyen disolventes apróticos (es decir, THF, metil-THF, dioxano, acetonitrilo, tolueno y sus combinaciones).

Será apreciado que grupos que no sean triflato
25 son adecuados para el compuesto **J** y la química de boración.