

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 749 504**

51 Int. Cl.:

C07C 233/80 (2006.01) **C07D 231/40** (2006.01)
C07C 235/56 (2006.01)
C07C 237/40 (2006.01)
C07C 243/38 (2006.01)
C07C 251/48 (2006.01)
C07C 271/28 (2006.01)
C07D 207/32 (2006.01)
C07D 209/14 (2006.01)
C07D 211/46 (2006.01)
C07D 213/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.10.2010 PCT/US2010/052359**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **21.04.2011 WO11046954**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.10.2010 E 10823959 (1)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2019 EP 2488486**

54 Título: **Compuestos de moléculas pequeñas miméticos del factor de crecimiento hematopoyético y sus usos**

30 Prioridad:

13.10.2009 US 251259 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.03.2020

73 Titular/es:

**LIGAND PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)
3911 Sorrento Valley Boulevard, Suite 110
San Diego, CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**ZHI, LIN;
HUDSON, ANDREW, R.;
VAN OEVEREN, CORNELIS, A.;
ROACH, STEVEN, L.;
PEDRAM, BIJAN;
SHEN, YIXING;
VALDEZ, LINO, J.;
BASINGER, JILLIAN;
GRANT, VIRGINIA, HEATHER, SHARRON y
PICKENS, JASON, C.**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 749 504 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

Compuestos de moléculas pequeñas miméticos del factor de crecimiento hematopoyético y sus usos

5 CAMPO DE LA INVENCION

Las presentes realizaciones se refieren a compuestos con efectos fisiológicos, tales como la activación de receptores del factor de crecimiento hematopoyético. Las presentes realizaciones también se refieren al uso de los compuestos para tratar una variedad de afecciones, enfermedades y dolencias tales como afecciones y trastornos hematopoyéticos.

ANTECEDENTES

15 El factor de crecimiento hematopoyético (HGF) representa una familia de moléculas biológicas como las glucoproteínas con importantes funciones reguladoras en los procesos de proliferación, diferenciación y activación funcional de progenitores hematopoyéticos y células sanguíneas maduras. Los compuestos de HGF pueden ser potentes reguladores de la proliferación y desarrollo de células sanguíneas en la médula ósea. Son capaces de aumentar la hematopoyesis cuando existe disfunción de la médula ósea. La tecnología de ADN recombinante ha permitido clonar los genes responsables de muchos de estos factores.

20 Un ejemplo de un HGF es la hormona glucoproteína eritropoyetina (EPO). EPO es un factor esencial de viabilidad y crecimiento para los progenitores eritrocíticos. EPO es un miembro de la familia de las citoquinas de clase I que se pliegan en una estructura globular compacta que consta de 4 haces α -helicoidales. Su masa molecular es de 30,4 kDa, aunque migra con un tamaño aparente de 34-38 kDa en geles de SDS-poliacrilamida. El núcleo peptídico de 165 aminoácidos es suficiente para la unión de receptores y la estimulación in vitro de la eritropoyesis, mientras que la porción de carbohidratos (40% de la molécula total) es necesaria para la supervivencia in vivo de la hormona. Las 4 cadenas de carbohidratos de EPO han sido analizadas en detalle. Los 3 oligosacáridos unidos a N de tipo complejo en las asparaginas 24, 38 y 83 parecen estar involucrados en la estabilización de la EPO en circulación. La EPO es producida principalmente por hepatocitos durante la etapa fetal. Después del nacimiento, casi toda la EPO circulante se origina a partir de células peritubulares similares a fibroblastos ubicadas en la corteza de los riñones. Los factores de transcripción de la familia GATA pueden ser importantes en el control de la expresión específica del tiempo y del tejido del gen EPO. En adultos, se expresan pequeñas cantidades de ARNm de EPO en el parénquima hepático, el bazo, los pulmones, los testículos y el cerebro. En el cerebro, la EPO ejerce efectos neurotróficos y neuroprotectores, que son independientes de la acción de la EPO circulante sobre los tejidos eritropoyéticos. Véase, por ejemplo, 35 Jelkmann, W., Internal Medicine Vol. 43, N° 8 (agosto de 2004). Perugini et al., Cytokine & Growth Factor Review, 20 (2009), 87-94, revisan los miméticos de HGF de molécula pequeña y su papel en las aplicaciones clínicas.

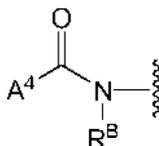
SUMARIO DE LA INVENCION

40 Algunas realizaciones descritas en el presente documento proporcionan un compuesto de la fórmula VIIIaa:

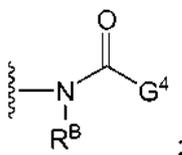


y sus sales farmacéuticamente aceptables; en donde:

45 A-J es



50 y Q-G es



cada **E** se selecciona por separado del grupo que consiste en **-CR^{10a}- y N** (nitrógeno);
 cada **R^{10a}** se selecciona por separado del grupo que consiste en H (hidrógeno), halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆
 opcionalmente sustituido con hasta cinco fluoro, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hasta cinco fluoro,
 5 alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido con hasta cinco fluoro, alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido con hasta
 cinco fluoro, cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido con hasta cinco fluoro y cicloalqueno C₃-C₇ opcionalmente
 sustituido con hasta cinco fluoro;
A⁴ se selecciona del grupo que consiste en fenilo y heteroarilo, donde al menos un átomo que forma el anillo
 aromático heteroarilo es un N (nitrógeno) y dicho fenilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con
 10 uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en **R¹, R² y R³**;
G⁴ se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más
 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en **R⁴, R⁵ y R⁶**;
 cada **R^B** se selecciona por separado del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C₁-C₆ opcionalmente
 sustituido, un alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido y un cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido;
 15 **R⁹** se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalqueno C₃-C₈, heteroalquilo C₁-
 C₆, heteroalqueno C₁-C₆, heteroalquino C₁-C₆, heterociclo, arilo y heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido
 con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en **R⁴, R⁵ y R⁶**, dicho arilo y heteroarilo en la
 definición de **R⁹** están cada uno también opcionalmente fusionados con un heterociclo no aromático opcionalmente
 sustituido o un carbociclo no aromático opcionalmente sustituido o **R⁹** es **-OR^L** o **-NR^PR^L**;
 20 **R^H** se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y
 haloalquilo C₁-C₃;
 cada **R¹** se selecciona por separado del grupo que consiste en halógeno, ciano, un alquilo C₁-C₆ opcionalmente
 sustituido, un alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, un alquino C₂-
 C₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido, cicloalqueno C₃-C₇ opcionalmente
 25 sustituido, un haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un arilo
 opcionalmente sustituido y un heteroarilo opcionalmente sustituido;
 cada **R²** se selecciona por separado del grupo que consiste en halógeno, **-O(CH₂)_mOR¹**, **-(CH₂)_mOR¹**, **-NR^JR^K**, **-**
(CH₂)_mSR¹, **-C(=O)R^L**, **-(CH₂)_mR^L**, un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un alcoxi C₁-C₆ opcionalmente
 sustituido, un alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, un haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un
 30 heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido y un cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido donde dicho
 cicloalquilo C₃-C₇ también se fusiona opcionalmente con arilo o heteroarilo;
 cada **R³** se selecciona por separado del grupo que consiste en halógeno, **-(CH₂)_mOR⁶**, **-NR^LC(=O)R^M**, **-**
NR^LC(=O)OR^M, **-NR^LC(=O)NR^NR^O**, **-NR^NR^O**, **-(CH₂)_mS(O)₆-2R^M**, **-(CH₂)_mNHS(O)₀₋₂R^M**, **-(CH₂)_mNO₂**, **-(CH₂)_mCN**, **-**
(CH₂)_mR^P, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, haloalquilo C₁-C₆,
 35 heterociclo, arilo, heterociclo policíclico y heteroarilo, dicho heterociclo, aril heterociclo policíclico y heteroarilo en
 la definición de **R³** están cada uno opcionalmente sustituidos con halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo
 C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, **-C(=O)OR^M** o **-NR^JR^K**;
 cada **R⁴** se selecciona por separado del grupo que consiste en halógeno, ciano, un alquilo C₁-C₆ opcionalmente
 sustituido, un alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, un alquino C₂-
 C₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido, un haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente
 40 sustituido, un heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido y un heteroarilo
 opcionalmente sustituido;
 cada **R⁵** se selecciona por separado del grupo que consiste en halógeno, **-O(CH₂)_mOR¹**, **-(CH₂)_mOR¹**, **-NR^JR^K**, **-**
(CH₂)_mSR¹, **-(CH₂)_mC(=O)R^L**, **-(CH₂)_mR^L**, un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un alcoxi C₁-C₆ opcionalmente
 sustituido, un alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido, un
 45 haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido y un heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;
 cada **R⁶** se selecciona por separado del grupo que consiste en halógeno, **-(CH₂)_mOR⁶**, **-NR^LC(=O)R^M**, **-**
NR^LC(=O)OR^M, **-NR^LC(=O)NR^NR^O**, **-NR^NR^O**, **-(CH₂)_mS(O)₆-2R^M**, **-(CH₂)_mNHS(O)₀₋₂R^M**, **-(CH₂)_mNO₂**, **-(CH₂)_mCN**, **-**
(CH₂)_mR^P, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, haloalquilo C₁-C₆,
 50 heteroalquilo C₁-C₆, heterociclo, arilo, heterociclo policíclico y heteroarilo, dicho heterociclo, arilo, heterociclo
 policíclico y heteroarilo en la definición de **R⁶** están cada uno opcionalmente sustituidos con halógeno, ciano, alquilo
 C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, **-C(=O)OR^M** o **-NR^JR^K**;
 cada **R¹** se selecciona por separado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₄, alquino
 C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₇, haloalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆ y heteroalquilo C₁-C₆;
 55 cada **-NR^JR^K** se selecciona por separado, en donde **R^J** y **R^K** se seleccionan cada uno, de modo independiente, del
 grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, **-(CH₂)_mOR^{JA}**, **-**
(CH₂)_mNR^JBR^K, **-(CH₂)_mNR^J**, cicloalquilo C₃-C₇, heterociclo, arilo y heteroarilo, dicho cicloalquilo C₃-C₇, heterociclo,
 arilo y heteroarilo en la definición de **R^J** y **R^K** están cada uno opcionalmente sustituidos, de modo independiente,
 con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi
 60 C₁-C₆, arilo y heteroarilo, dicho sustituyente de arilo y heteroarilo de **R^J** y **R^K** están cada uno opcionalmente
 sustituidos con uno o más halo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o **-(CH₂)_mNR^KAR^JB**; o **-NR^JR^K** es un
 heterociclo no aromático opcionalmente sustituido ligado a través de un átomo de nitrógeno;
 cada **R^{JA}** se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo
 C₁-C₆; cada **-NR^{JB}BR^{JC}** se selecciona por separado, en donde **R^{JB}** y **R^{JC}** se seleccionan cada uno, de modo
 65 independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆;
 cada **-NR^{KA}AR^{KB}** se selecciona por separado, en donde **R^{KA}** y **R^{KB}** se seleccionan cada uno, de modo independiente,

del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆;

cada **R^M** se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un alqueno C₂-C₄ opcionalmente sustituido, un alquino C₂-C₄ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido, un opcionalmente sustituido cicloalqueno C₃-C₇ y $-(\text{CH}_2)_m\text{R}^{\text{P}}$;

5 cada $-\text{NR}^{\text{N}}\text{R}^{\text{O}}$ se selecciona por separado, en donde **R^N** y **R^O** se seleccionan cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^{\text{NA}}\text{R}^{\text{NB}}$, arilo y heteroarilo, dicho arilo y heteroarilo en la definición de **R^N** y **R^O** están cada uno opcionalmente sustituidos, de modo independiente, con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-(\text{CH}_2)_m\text{N}-\text{R}^{\text{OA}}\text{R}^{\text{OB}}$, halo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, arilo y heteroarilo, dicho sustituyente de arilo y heteroarilo de **R^N** y **R^O** están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más halo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o $-\text{NR}^{\text{NA}}\text{R}^{\text{NB}}$;

10 cada $-\text{NR}^{\text{NA}}\text{R}^{\text{NB}}$ se selecciona por separado, en donde **R^{NA}** y **R^{NB}** se seleccionan cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆;

cada $-\text{NR}^{\text{OA}}\text{R}^{\text{OB}}$ se selecciona por separado, en donde **R^{OA}** y **R^{OB}** se seleccionan cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆;

15 cada **R^P** se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆; cada **R^L** se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en cicloalquilo C₃-C₇, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, $-(\text{CH}_2)_m\text{OR}^{\text{LA}}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^{\text{LB}}\text{R}^{\text{LC}}$, arilo y heteroarilo, dicho arilo y heteroarilo en la definición de **R^L** están cada uno opcionalmente sustituidos, de modo independiente, con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^{\text{LD}}\text{R}^{\text{LE}}$, arilo y heteroarilo, dicho sustituyente de arilo y heteroarilo de **R^L** están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más halo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^{\text{LF}}\text{R}^{\text{LG}}$;

20 cada **R^{LA}** se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆;

R^{LB} y **R^{LC}** se seleccionan cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y heteroalqueno C₁-C₆, dicho alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y heteroalqueno C₁-C₆ cada uno opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, ciano o $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{OH}$; o $-\text{NR}^{\text{LB}}\text{R}^{\text{LC}}$ es un heterociclo no aromático opcionalmente sustituido ligado a través de un átomo de nitrógeno;

25 cada $-\text{NR}^{\text{LD}}\text{R}^{\text{LE}}$ se selecciona por separado, en donde **R^{LD}** y **R^{LE}** se seleccionan cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, arilo, heteroarilo y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, dicho arilo y heteroarilo en la definición de **R^{LD}** y **R^{LE}** están cada uno opcionalmente sustituidos con alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆; o $-\text{NR}^{\text{LD}}\text{R}^{\text{LE}}$ es un heterociclo no aromático opcionalmente sustituido ligado a través de un átomo de nitrógeno;

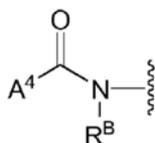
30 cada $-\text{NR}^{\text{LF}}\text{R}^{\text{LG}}$ se selecciona por separado, en donde **R^{LF}** y **R^{LG}** se seleccionan cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆; o $-\text{NR}^{\text{LF}}\text{R}^{\text{LG}}$ es un heterociclo no aromático opcionalmente sustituido ligado a través de un átomo de nitrógeno;

35 **R^R** se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, un arilo opcionalmente sustituido y un heteroarilo opcionalmente sustituido;

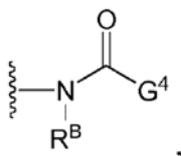
cada **m** es, de modo independiente, 0, 1, 2 o 3;

40 y en donde, a menos que se indique otra cosa, opcionalmente sustituido se refiere a un grupo en donde ninguno, uno o más de uno de los átomos de hidrógeno fueron reemplazados por uno o más grupos seleccionados, de modo individual e independiente, de: alquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, alquenoil-, arilalquil-, arilalquilNH-, alquenoil-, cicloalquilC(=O)-, arilC(=O)-, arilC(=O)NH-, arilNHC(=O)-, aril(CH₂)₀₋₃O(CH₂)₀₋₃-, HO(CH₂)₁₋₃NH-, HO(CH₂)₁₋₃O-, HO(CH₂)₁₋₃-, HO(CH₂)₁₋₃O(CH₂)₁₋₃-, C(=O)NHNH₂, heteroarilo, heterociclo, hidroxil-, alcoxi-, ariloxil-, mercapto-, alquilil-, arilil-, ciano, halo, carbonilo, oxo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxil-, O-carboxil-, isocianato, tiocianato, iso-tiocianato, nitro, sililo, trihalometansulfonilo y amino.

50 Algunas realizaciones descritas en el presente documento proporcionan un compuesto de la fórmula **VIIIa**, en donde A-J es y Q-G es



y Q-G es



- 5 **A⁴** se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, donde al menos un átomo que forma el anillo aromático heteroarilo es un N (nitrógeno) y dicho arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en **R¹, R² y R³** y **G⁴** se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, donde al menos un átomo que forma el anillo aromático heteroarilo es un N (nitrógeno) y dicho arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en **R⁴, R⁵ y R⁶**.
- 10 Algunas realizaciones descritas en el presente documento proporcionan una composición farmacéutica que comprende un portador, diluyente o excipiente fisiológicamente aceptable; y un compuesto de la fórmula **VIIIa**, o cualquier compuesto específicamente descrito aquí.
- 15 Una composición farmacéutica que comprende un portador, diluyente o excipiente fisiológicamente aceptable; y un compuesto de la fórmula **VIIIa**, o cualquier compuesto específicamente descrito en el presente documento.
- En determinadas realizaciones, un compuesto de la fórmula **VIIIa** es un factor de crecimiento hematopoyético mimético.
- 20 En determinadas realizaciones, se proporcionan compuestos de la invención para usar en métodos para modular la actividad de receptores de HGF. Tales métodos comprenden poner en contacto una célula con uno o más compuestos de las presentes realizaciones. Dichos métodos incluyen, pero no se limitan a poner en contacto receptores de HGF y/o HGF con uno o más compuestos de las presentes realizaciones.
- 25 En determinadas realizaciones, las realizaciones proporcionan un método para identificar un compuesto que es capaz de modular la actividad de HGF que comprende: a) poner en contacto una célula capaz de una actividad de HGF con un compuesto de las presentes realizaciones; y b) monitorear un efecto en la célula. En tales realizaciones determinadas, la célula expresa un receptor de HGF.
- 30 En determinadas realizaciones, se proporcionan compuestos de la invención para su uso en métodos de tratamiento de un paciente que comprenden administrar al paciente un compuesto de las presentes realizaciones. En determinadas realizaciones, dicho paciente sufre de trombocitopenia. En determinadas realizaciones, uno o más compuestos de las presentes realizaciones se administran a un paciente antes, durante o después de la quimioterapia, el trasplante de médula ósea y/o la radioterapia. En determinadas realizaciones, uno o más compuestos de las
- 35 realizaciones se administran a un paciente que padece anemia aplásica, insuficiencia de la médula ósea y/o trombocitopenia idiopática. En determinadas realizaciones, uno o más compuestos de las presentes realizaciones se administran a un paciente que padece una enfermedad del sistema nervioso. En determinadas realizaciones, uno o más compuestos de las presentes realizaciones se administran a un paciente que padece esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple o distrofia múltiple. En determinadas realizaciones, uno o más compuestos de las presentes
- 40 realizaciones se administran a un paciente con una lesión nerviosa, que incluye, pero no se limita a una lesión de la médula espinal.
- En determinadas realizaciones, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden: i) un portador, diluyente o excipiente fisiológicamente aceptable, o una combinación de los mismos; y ii) uno o más compuestos de
- 45 las presentes realizaciones.
- Determinadas realizaciones proporcionan un modulador selectivo de HGF. Ciertas realizaciones proporcionan un agonista selectivo del receptor de HGF. Ciertas realizaciones proporcionan un antagonista selectivo del receptor de HGF. Determinadas realizaciones proporcionan un agonista parcial selectivo de HGF. Determinadas realizaciones proporcionan un compuesto de unión al receptor HGF selectivo. Determinadas realizaciones proporcionan un mímico de HGF.
- 50

DESCRIPCIÓN DETALLADA

- 55 En esta solicitud, el uso del singular incluye el plural a menos que se indique específicamente lo contrario. En esta aplicación, el uso de "o" significa "y/o", a menos que se indique lo contrario. Además, el uso del término "incluido", así como otras formas, como "incluye" e "incluido", no es limitante.

Definiciones

60

A menos que se proporcionen definiciones específicas, las nomenclaturas utilizadas en relación con ello, y los procedimientos y técnicas de laboratorio de química analítica, química orgánica sintética y química medicinal y farmacéutica descritas en el presente documento son las conocidas en la técnica. Los símbolos químicos estándar se usan indistintamente con los nombres completos representados por dichos símbolos. Así, por ejemplo, se entiende que los términos “hidrógeno” y “H” tienen un significado idéntico. Se pueden usar técnicas estándar para síntesis químicas, análisis químicos, preparación farmacéutica, formulación y administración, y tratamiento de pacientes. Se pueden usar técnicas estándar para ADN recombinante, síntesis de oligonucleótidos y cultivo y transformación de tejidos (por ejemplo, electroporación, lipofección). Las técnicas de reacción y purificación se pueden realizar, por ejemplo, usando kits de acuerdo con las especificaciones del fabricante o como se logra comúnmente en la técnica o como se describe en este documento. Las técnicas y procedimientos anteriores pueden realizarse generalmente de acuerdo con métodos convencionales bien conocidos en la técnica y como se describe en varias referencias generales y más específicas que se citan y discuten a lo largo de la presente memoria descriptiva. Véase, por ejemplo, Sambrook et al. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (2^a ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989)).

Como se usa en este documento, los siguientes términos se definen con los siguientes significados, a menos que se indique expresamente lo contrario.

La expresión “compuesto de unión selectiva” se refiere a un compuesto que se une selectivamente a cualquier porción de uno o más objetivos.

La expresión “compuesto de unión al receptor de HGF selectivo” se refiere a un compuesto que se une selectivamente a cualquier porción de un receptor de HGF.

La expresión “se une selectivamente” se refiere a la capacidad de un compuesto de unión selectiva para unirse a un receptor diana con mayor afinidad que la que se une a un receptor no diana. En determinadas realizaciones, la unión selectiva se refiere a la unión a un objetivo con una afinidad que es al menos 10, 50, 100, 250, 500 o 1000 veces mayor que la afinidad por un objetivo no diana.

La expresión “receptor diana” se refiere a un receptor o una porción de un receptor capaz de unirse por un compuesto de unión selectiva. En determinadas realizaciones, un receptor diana es un receptor de HGF.

La expresión “modulador” se refiere a un compuesto que altera una actividad. Por ejemplo, un modulador puede causar un aumento o disminución en la magnitud de una determinada actividad en comparación con la magnitud de la actividad en ausencia del modulador. En determinadas realizaciones, un modulador es un inhibidor, que disminuye la magnitud de una o más actividades. En determinadas realizaciones, un inhibidor evita completamente una o más actividades biológicas. En determinadas realizaciones, un modulador es un activador, que aumenta la magnitud de al menos una actividad. En determinadas realizaciones, la presencia de un modulador da como resultado una actividad que no ocurre en ausencia del modulador.

La expresión “modulador selectivo” se refiere a un compuesto que modula selectivamente una actividad diana.

La expresión “modulador selectivo de HGF” se refiere a un compuesto que modula selectivamente al menos una actividad de HGF. La expresión modulador selectivo de HGF incluye, pero no se limita a “imitador de HGF” que se refiere a un compuesto, cuya presencia da como resultado al menos una actividad de HGF.

La expresión “modula selectivamente” se refiere a la capacidad de un modulador selectivo para modular una actividad diana en mayor medida de lo que modula una actividad no diana.

La expresión “actividad diana” se refiere a una actividad biológica capaz de ser modulada por un modulador selectivo. Ciertas actividades diana ejemplares incluyen, pero no se limitan a afinidad de unión, transducción de señales, actividad enzimática, proliferación y/o diferenciación de células progenitoras, generación de plaquetas y alivio de síntomas de una enfermedad o afección.

La expresión “actividad de HGF” se refiere a una actividad biológica que resulta, directa o indirectamente, de la presencia de HGF. Las actividades de ejemplo de HGF incluyen, pero no se limitan a proliferación y/o diferenciación de células progenitoras para producir plaquetas; hematopoyesis; crecimiento y/o desarrollo de células gliales; reparación de células nerviosas; y alivio de la trombocitopenia.

La expresión “actividad mediada por el receptor” se refiere a cualquier actividad biológica que resulte, directa o indirectamente, de la unión de un ligando a un receptor.

La expresión “agonista” se refiere a un compuesto, cuya presencia da como resultado una actividad biológica de un receptor que es la misma que la actividad biológica resultante de la presencia de un ligando natural para el receptor.

La expresión “agonista parcial” se refiere a un compuesto, cuya presencia da como resultado una actividad biológica

de un receptor que es del mismo tipo que el resultado de la presencia de un ligando natural para el receptor, pero de menor magnitud.

5 La expresión "antagonista" se refiere a un compuesto, cuya presencia da como resultado una disminución en la magnitud de una actividad biológica de un receptor. En determinadas realizaciones, la presencia de un antagonista da como resultado la inhibición completa de una actividad biológica de un receptor.

10 La expresión "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado alifático acíclico completamente saturado ramificado o no ramificado. Un alquilo puede ser de cadena ramificada o lineal. Los alquilos pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los alquilos incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

15 En determinadas realizaciones, un alquilo comprende de 1 a 20 átomos de carbono (siempre que aparezca aquí, un rango numérico como "1 a 20" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "1 a 20 átomos de carbono" significa que un alquilo el grupo puede comprender solo 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta 20 átomos de carbono inclusive, aunque el término "alquilo" también incluye casos en los que no se designa ningún intervalo numérico de átomos de carbono). Un alquilo puede designarse como "alquilo C₁-C₆" o designaciones similares. Solo a modo de ejemplo, "alquilo C₁-C₄" indica un alquilo que tiene uno, dos, tres o cuatro átomos de carbono, por ejemplo, el alquilo se selecciona de metilo, etilo, propilo, iso-propilo, butilo, iso-butilo, sec-butilo y terc-butilo.

25 La expresión "alquenilo" usado en el presente documento se refiere a un radical hidrocarbonado alifático monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a veinte átomos de carbono que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono que incluye, pero no se limita a 1-propenilo, 2-propenilo, 2 -metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, y similares. En determinadas realizaciones, un alquenilo comprende de 2 a 20 átomos de carbono (cada vez que aparece aquí, un intervalo numérico como "2 a 20" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "2 a 20 átomos de carbono" significa que un alquenilo el grupo puede comprender solo 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta 20 átomos de carbono inclusive, aunque el término "alquenilo" también incluye casos en los que no se designa ningún intervalo numérico de átomos de carbono). Un alquenilo puede designarse como "alquenilo C₂-C₆" o designaciones similares. Solo a modo de ejemplo, "alquenilo C₂-C₄" indica un alquenilo que tiene dos, tres o cuatro átomos de carbono, por ejemplo, el alquenilo se selecciona de etenilo, propenilo y butenilo.

35 La expresión "alquinilo" usado en el presente documento se refiere a un radical hidrocarbonado alifático monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a veinte átomos de carbono que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono que incluye, pero no se limita a 1-propinilo, 1-butinilo, 2 -butinilo, y similares. En determinadas realizaciones, un alquinilo comprende de 2 a 20 átomos de carbono (cada vez que aparece aquí, un intervalo numérico como "2 a 20" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "2 a 20 átomos de carbono" significa que un alquinilo el grupo puede comprender solo 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta 20 átomos de carbono inclusive, aunque el término "alquinilo" también incluye casos en los que no se designa ningún intervalo numérico de átomos de carbono). Un alquinilo puede designarse como "alquinilo C₂-C₆" o designaciones similares. Solo a modo de ejemplo, "alquinilo C₂-C₄" indica un alquenilo que tiene dos, tres o cuatro átomos de carbono, por ejemplo, el alquenilo se selecciona de etinilo, propinilo y butinilo.

45 La expresión "cicloalquilo" usado aquí se refiere a un radical de sistema de anillo alifático saturado que tiene de tres a veinte átomos de carbono. Un cicloalquilo se refiere a un sistema de anillo alifático saturado monocíclico y policíclico que incluye, pero no se limita a ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclo[4.4.0]decanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, adamantilo, norbornilo, y similares. En determinadas realizaciones, un cicloalquilo comprende de 3 a 20 átomos de carbono (siempre que aparezca aquí, un intervalo numérico como "3 a 20" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "3 a 20 átomos de carbono" significa que un grupo cicloalquilo puede comprender solo 3 átomos de carbono, etc., hasta 20 átomos de carbono inclusive, aunque el término "cicloalquilo" también incluye casos en los que no se designa ningún intervalo numérico de átomos de carbono). Un cicloalquilo puede designarse como "cicloalquilo C₃-C₇" o designaciones similares. Solo a modo de ejemplo, "cicloalquilo C₃-C₆" indica un alquenilo que tiene dos, tres, cuatro, cinco o seis átomos de carbono, por ejemplo, el cicloalquilo se selecciona de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

55 La expresión "cicloalquenilo" usado en el presente documento se refiere a un radical de sistema de anillo alifático que tiene de tres a veinte átomos de carbono que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono en el anillo. Un cicloalquenilo se refiere a un sistema de anillo alifático insaturado monocíclico y policíclico que incluye, pero no se limita a ciclopropenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, biciclo[3.1.0]hexilo, norbornenilenilo, 1,1'-bicyclopentenilo, y similares. En determinadas realizaciones, un cicloalquenilo comprende de 3 a 20 átomos de carbono (siempre que aparezca aquí, un intervalo numérico como "3 a 20" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "3 a 20 átomos de carbono" significa que un cicloalquenilo el grupo puede comprender solo 3 átomos de carbono, etc., hasta 20 átomos de carbono inclusive, aunque el término "cicloalquenilo" también incluye casos en los que no se designa ningún intervalo numérico de átomos de carbono). Un cicloalquenilo puede designarse como "cicloalquenilo C₃-C₇" o designaciones similares. Solo a modo de ejemplo, "cicloalquenilo C₃-C₆" indica un alquenilo que tiene dos, tres, cuatro, cinco o seis átomos de carbono, por ejemplo, el cicloalquilo se selecciona de ciclopropenilo,

ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo.

5 La expresión "haloalquilo" se refiere a un alquilo en el que al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza con un átomo de halógeno. En algunas de las realizaciones en las que dos o más átomos de hidrógeno se reemplazan con átomos de halógeno, los átomos de halógeno son todos iguales entre sí. En tales realizaciones determinadas, los átomos de halógeno no son todos iguales entre sí.

10 La expresión "heteroalquilo" se refiere a un grupo que comprende un alquilo y uno o más heteroátomos. Ciertos heteroalquilos son acilalquilos, en los que uno o más heteroátomos están dentro de una cadena de alquilo. Los ejemplos de heteroalquilos incluyen, pero no están limitados a $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-$, $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $\text{CH}_3\text{NHCH}_2-$, $\text{CH}_3\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2-$, y similares.

15 La expresión "alcoxi" usado aquí se refiere a un radical alquilo de cadena lineal o ramificada unido covalentemente a la molécula original a través de un enlace -O-. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero no se limitan a metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, n-butoxi, sec-butoxi, t-butoxi, y similares. Un alcoxi puede designarse como "alcoxi C₁-C₆" o designaciones similares. Solo a modo de ejemplo, "alcoxi C₁-C₄" indica un alquilo que tiene uno, dos, tres o cuatro átomos de carbono, por ejemplo, el alcoxi se selecciona de metoxi, etoxi, propoxi, iso-propoxi, butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi y terc-butoxi.

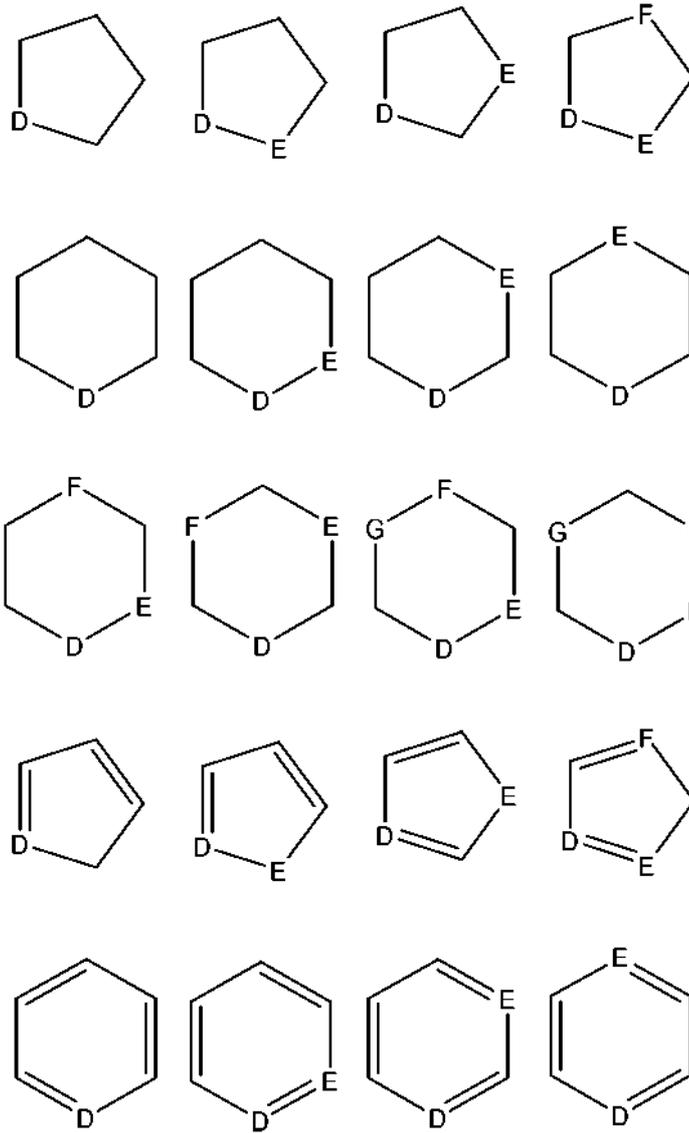
20 La expresión "olefina" se refiere a un enlace C=C.

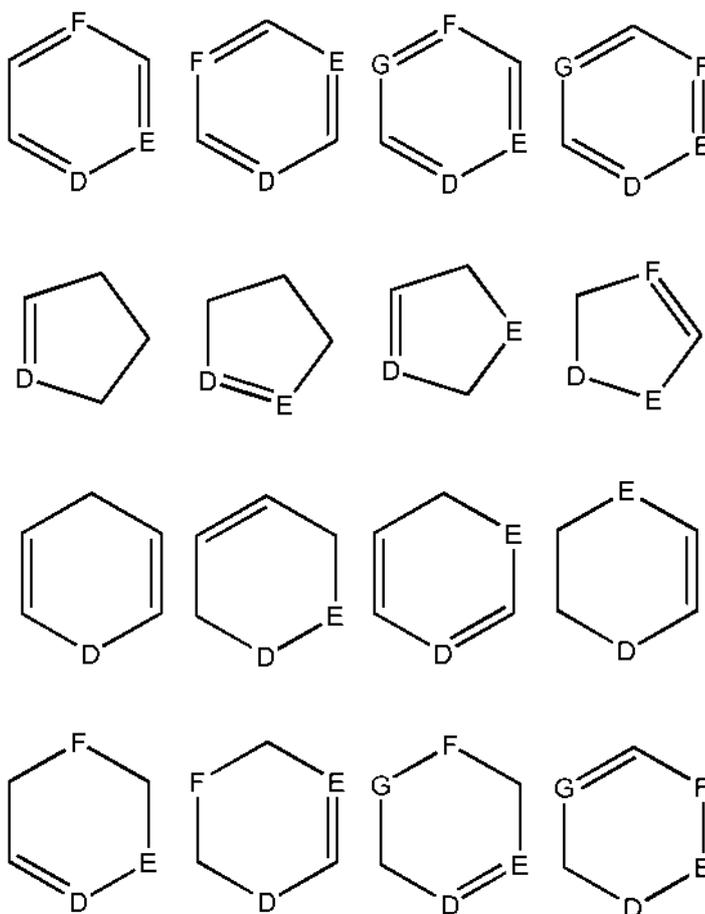
25 La expresión "alquilidenamino" usado en el presente documento se refiere a un resto de uno a veinte átomos de carbono que contiene al menos un doble enlace carbono-nitrógeno, donde el resto está conectado al grupo principal a través del nitrógeno, que incluye, pero no se limita a metilidenamino, etilidenamino, metiletilidenamino, propilidenamino, 1-metilpropilidenamino, 2-metilpropilidenamino, butilidenamino, 1-metilbutilidenamino, 2-metilbutilidenamino, ciclopropilidenamino, ciclobutilidenamino, ciclopentilidenamino, ciclohexilidenamino, y similares.

30 La expresión "carbociclo" se refiere a un grupo que comprende un anillo cerrado covalentemente, en el que cada uno de los átomos que forman el anillo es un átomo de carbono. Los anillos carbocíclicos pueden estar formados por tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o más de nueve átomos de carbono. Los carbociclos pueden estar opcionalmente sustituidos.

35 La expresión "heterociclo" se refiere a un grupo que comprende un anillo cerrado covalentemente en el que al menos un átomo que forma el anillo es un heteroátomo. Los anillos heterocíclicos pueden estar formados por tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o más de nueve átomos. Cualquier número de esos átomos puede ser heteroátomos (es decir, un anillo heterocíclico puede comprender uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o más de nueve heteroátomos). En los anillos heterocíclicos que comprenden dos o más heteroátomos, esos dos o más heteroátomos pueden ser iguales o diferentes entre sí. Los heterociclos pueden estar opcionalmente sustituidos. La unión a un heterociclo puede estar en un heteroátomo o mediante un átomo de carbono. Por ejemplo, la unión de derivados benzocondensados puede realizarse mediante un carbono del anillo benzenoide. Los ejemplos de heterociclos incluyen, entre otros, los siguientes:

40





5 en donde **D, E, F y G** representan independientemente un heteroátomo. Cada uno de **D, E, F y G** pueden ser iguales o diferentes entre sí. Los heterociclos pueden ser heterociclos aromáticos (es decir, heteroarilos) o heterociclos no aromáticos. En algunas realizaciones, un heterociclo no aromático es un anillo covalentemente cerrado de estatura completa (por ejemplo, piperidina, pirrolidina, morfolina, piperazina, y similares).

10 La expresión "heteroátomo" se refiere a un átomo distinto de carbono o hidrógeno. Los heteroátomos se seleccionan en general independientemente de oxígeno, azufre, nitrógeno y fósforo, pero no se limitan a esos átomos. En realizaciones en las que están presentes dos o más heteroátomos, los dos o más heteroátomos pueden ser todos iguales, o algunos o todos los dos o más heteroátomos pueden ser diferentes de los demás.

15 La expresión "aromático" se refiere a un grupo que comprende un anillo cerrado covalentemente que tiene un sistema de electrones π deslocalizados. Los anillos aromáticos pueden estar formados por cinco, seis, siete, ocho, nueve o más de nueve átomos. Los aromáticos pueden estar opcionalmente sustituidos. Los ejemplos de grupos aromáticos incluyen, pero no se limitan a fenilo, naftalenilo, fenanrenilo, antraceno, tetralinilo, fluorenilo, indenilo e indanilo. La expresión aromático incluye, por ejemplo, grupos benzenoides, conectados a través de uno de los átomos de carbono formadores de anillo, y opcionalmente portadores de uno o más sustituyentes seleccionados de un arilo, un heteroarilo, un cicloalquilo, un heterociclo no aromático, un halo, un hidroxilo, un amino, un ciano, un nitro, un alquilamido, un acilo, un alcoxi C₁₋₆, un alquilo C₁₋₆, un hidroxialquilo C₁₋₆, un aminoalquilo C₁₋₆, un alquilamino C₁₋₆, un alquilsulfenilo, un alquilsulfonilo, un sulfamoilo o un trifluorometilo. En determinadas realizaciones, un grupo aromático está sustituido en una o más de las posiciones para, meta y/u otro. Los ejemplos de grupos aromáticos que comprenden sustituciones incluyen, pero no se limitan a fenilo, 3-halofenilo, 4-halofenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 3-aminofenilo, 4-aminofenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, dimetilfenilo, naftilo, hidroxinaftilo, hidroximetilfenilo, (trifluorometil)fenilo, alcoxifenilo, 4-morfolin-4-ilfenilo, 4-pirrolidin-1-ilfenilo, 4-pirazolilfenilo, 4-triazolilfenilo y 4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenilo.

30 La expresión "arilo" se refiere a un grupo aromático en el que cada uno de los átomos que forman el anillo es un átomo de carbono. Los anillos arilo pueden estar formados por cinco, seis, siete, ocho, nueve o más de nueve átomos de carbono. Los grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos.

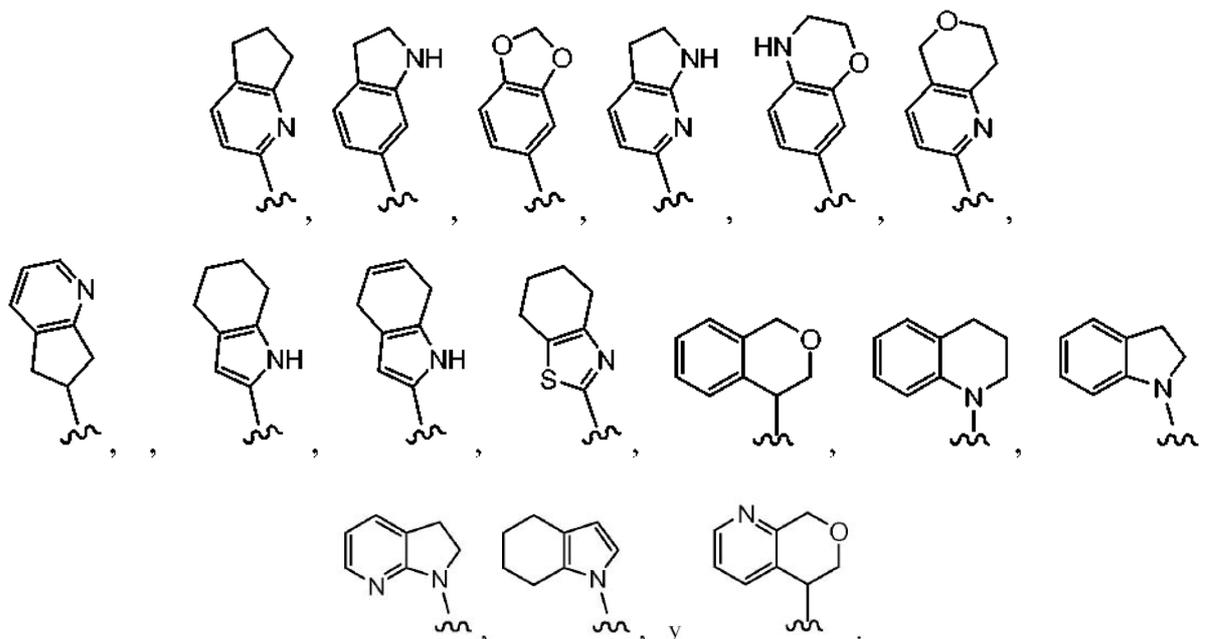
La expresión "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático mono-, bi- o tricíclico, en el que al menos un átomo que forma el sistema de anillo aromático es un heteroátomo. Los anillos de heteroarilo pueden estar formados por tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o más de nueve átomos. Los grupos heteroarilo pueden estar

opcionalmente sustituidos. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a grupos heterocíclicos aromáticos C₃-8 que comprenden un átomo de oxígeno o azufre o hasta cuatro átomos de nitrógeno, o una combinación de un átomo de oxígeno o azufre y hasta dos átomos de nitrógeno, y sus así como derivados fusionados con benzo y pirido, por ejemplo, conectados a través de uno de los átomos de carbono formadores de anillo. En determinadas realizaciones, los grupos heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilamido, acilo, alcoxi C₁-6, alquilo C₁-6, hidroxialquilo C₁-6, aminoalquilo C₁-6, alquilamino C₁-6, alquilsulfenilo, alquilsulfonilo, sulfamoilo o trifluorometilo. En algunas realizaciones, los sustituyentes son halo, hidroxilo, ciano, O-alquilo C₁-6, alquilo C₁-6, hidroxialquilo C₁-6 y amino-alquilo C₁-6. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, entre otros, derivados no sustituidos y mono- o disustituidos de furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, piridina, indol, oxazol, benzoxazol, isoxazol, bencisoxazol, tiazol, benzotiazol, isotiazol, imidazol, bencimidazol, pirazol, indazol, tetrazol, quinolina, isoquinolina, piridazina, pirimidina, purina y pirazina, furazano, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, triazol, benzotriazol, pteridina, fenoxazol, oxadiazol, benzopirazol, quinolizina, cinnolina, ftalazina, quinazolina y quinoxalina.

La expresión "anillo no aromático" se refiere a un grupo que comprende un anillo cerrado covalentemente que no tiene un sistema de electrones π deslocalizados.

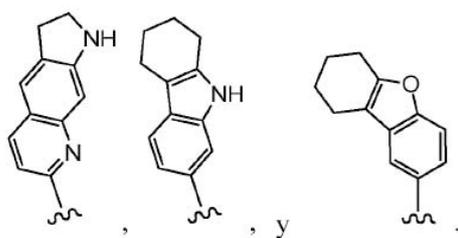
La expresión "heterociclo no aromático" se refiere a un grupo que comprende un anillo no aromático en el que uno o más átomos que forman el anillo es un heteroátomo. Los anillos heterocíclicos no aromáticos pueden estar formados por tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o más de nueve átomos. Los heterociclos no aromáticos pueden estar opcionalmente sustituidos. En determinadas realizaciones, los heterociclos no aromáticos comprenden uno o más grupos carbonilo o tiocarbonilo tales como, por ejemplo, grupos que contienen oxo y tio. Los ejemplos de heterociclos no aromáticos incluyen, entre otros, lactamas, lactonas, imidas cíclicas, tioimidas cíclicas, carbamatos cíclicos, tetrahidropirano, 4H-pirano, tetrahidropirano, piperidina, 1,3-dioxina, 1,3-dioxano, 1,4-dioxina, 1,4-dioxano, piperazina, 1,3-oxatiano, 1,4-oxatiana, 1,4-oxatiano, tetrahidro-1,4-tiazina, 2H-1,2-oxazina, maleimida, succinimida, ácido barbitúrico, ácido tiobarbitúrico, dioxopiperazina, hidantoína, dihidouracilo, morfolina, trioxano, hexahidro-1,3,5-triazina, tetrahidrotiofeno, tetrahidrofurano, pirrolina, pirrolidina, pirrolidona, pirrolidiona, pirazolina, pirazolidina, imidazolina, imidazolidina, 1,3-dioxol, 1,3-dioxolano, 1,3-ditio, 1,3-ditioano, isoxazolina, isoxazolidina, oxazolina, oxazolidina, oxazolidinona, tiazolina, tiazolidina y 1,3-oxatolano.

La expresión "heterociclilo policíclico" usado en el presente documento se refiere a un resto bicíclico o resto tricíclico que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos en los que al menos uno de los anillos es un anillo arilo o heteroarilo y al menos uno de los anillos no es aromático. El resto bicíclico contiene dos anillos en los que los anillos están fusionados. El resto bicíclico se puede agregar en cualquier posición de los dos anillos. Por ejemplo, el resto bicíclico puede referirse a un radical que incluye pero no se limita a:



El resto tricíclico contiene un resto bicíclico con un anillo fusionado adicional. El resto tricíclico se puede agregar en cualquier posición de los tres anillos. Por ejemplo, el resto tricíclico puede referirse a un radical que incluye pero no se limita a:

45



La expresión “arilalquilo” se refiere a un grupo que comprende un grupo arilo unido a un grupo alquilo.

- 5 La expresión “carbocicloalquilo” se refiere a un grupo que comprende un anillo cicloalquilo carbocíclico. Los anillos de carbocicloalquilo pueden estar formados por tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o más de nueve átomos de carbono. Los grupos carbocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos.

- 10 La expresión “anillo” se refiere a cualquier estructura cerrada covalentemente. Los anillos incluyen, por ejemplo, carbociclos (por ejemplo, arilos y cicloalquilos), heterociclos (por ejemplo, heteroarilos y heterociclos no aromáticos), aromáticos (por ejemplo, arilos y heteroarilos) y no aromáticos (por ejemplo, cicloalquilos y heterociclos no aromáticos). Los anillos pueden estar opcionalmente sustituidos. Los anillos pueden formar parte de un sistema de anillos.

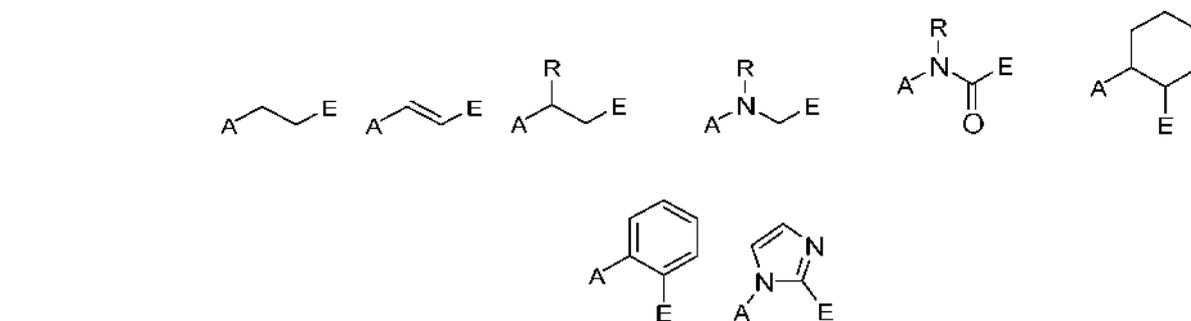
- 15 La expresión “sistema de anillo” se refiere a un anillo único o dos o más anillos, en el que, si hay dos o más anillos, los dos o más de los anillos están fusionados. La expresión “fusionado” se refiere a estructuras en las que dos o más anillos comparten uno o más enlaces.

- 20 La expresión “espaciador” se refiere a un átomo o grupo de átomos que separan dos o más grupos entre sí por un número deseado de átomos. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, puede ser deseable separar dos o más grupos por uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más de seis átomos. En tales realizaciones, se puede usar cualquier átomo o grupo de átomos para separar esos grupos por el número deseado de átomos. Los espaciadores están opcionalmente sustituidos. En determinadas realizaciones, un espaciador comprende alquilos saturados o insaturados, heteroalquilos y/o haloalquilos. En determinadas realizaciones, un espaciador comprende átomos que son parte de un anillo.

- 25 Solo con fines ilustrativos, y sin limitar la definición anterior, se proporcionan algunos ejemplos de espaciadores. Los ejemplos de espaciadores de 1 átomo incluyen, entre otros, los siguientes:

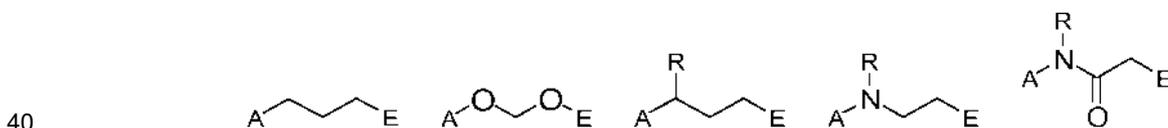


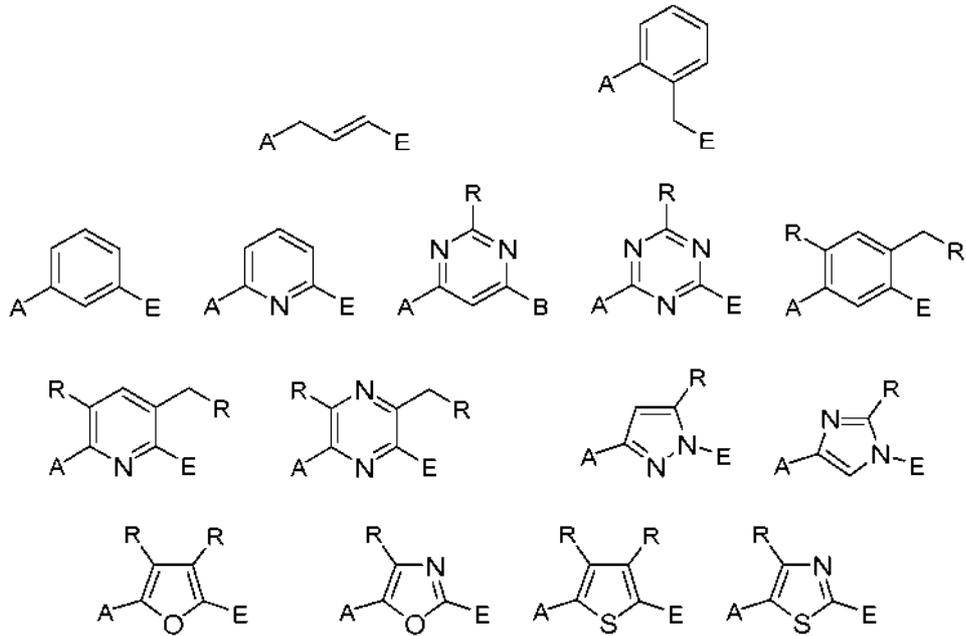
donde A y E representan grupos que están separados por el número deseado de átomos. Los ejemplos de espaciadores de 2 átomos incluyen, entre otros, los siguientes:



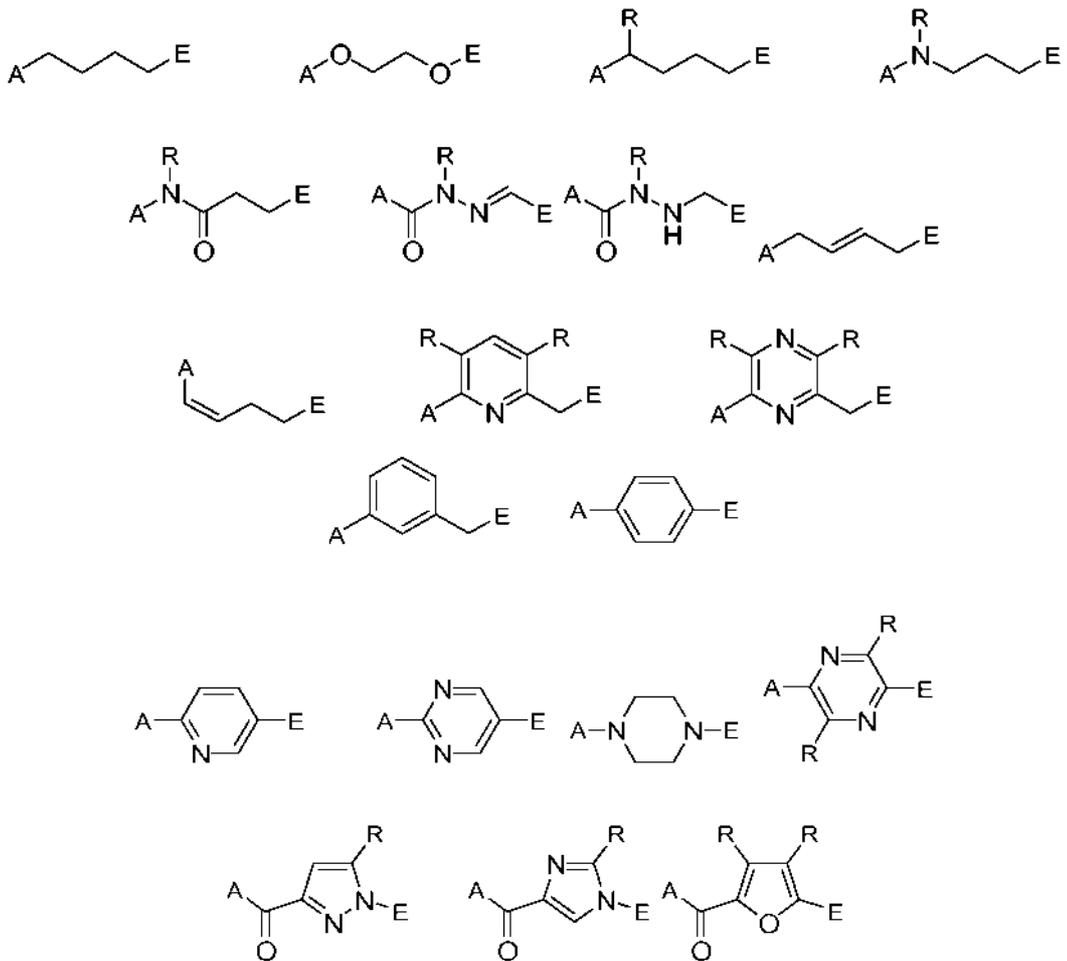
donde A y E representan grupos que están separados por el número deseado de átomos.

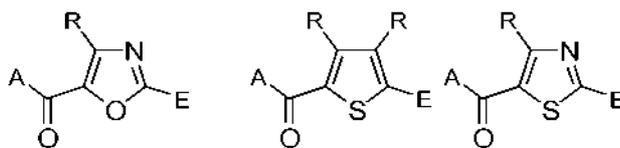
Los ejemplos de espaciadores de 3 átomos incluyen, entre otros, los siguientes:





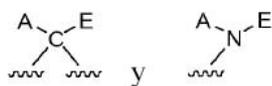
5 donde A y E representan grupos que están separados por el número deseado de átomos. Los ejemplos de espaciadores de 4 átomos incluyen, entre otros, los siguientes:



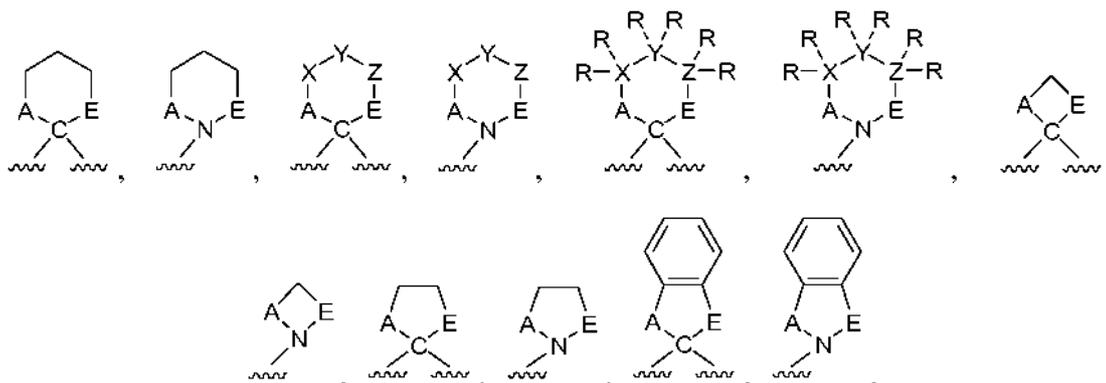


donde A y E representan grupos que están separados por el número deseado de átomos. Como es evidente a partir de los ejemplos anteriores, los átomos que crean la separación deseada pueden formar parte de un grupo. Ese grupo puede ser, por ejemplo, un alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, heterohaloalquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterociclo no aromático o alquilo sustituido, todos los cuales están opcionalmente sustituidos. Así, la expresión "espaciador de 1 a 5 átomos" se refiere a un espaciador que separa dos grupos por 1, 2, 3, 4 o 5 átomos y no indica el tamaño total del grupo que constituye el espaciador.

Como se usa en el presente documento, la expresión "ligado para formar un anillo" se refiere a casos en los que dos átomos que están unidos a un solo átomo o a átomos que están finalmente unidos, están unidos a un grupo de enlace, de modo que se forma la estructura resultante un anillo. Ese anillo resultante comprende los dos átomos que están unidos para formar un anillo, el átomo (o átomos) que previamente unieron esos átomos y el enlazador. Por ejemplo, si A y E a continuación están "ligados para formar un anillo"

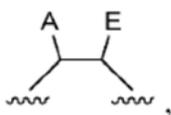


el anillo resultante incluye A, E, el C (carbono) o N (nitrógeno) al que están unidos, y un grupo de enlace. A menos que se indique lo contrario, ese grupo de enlace puede ser de cualquier longitud y puede estar opcionalmente sustituido. Con referencia al ejemplo anterior, las estructuras resultantes incluyen, pero sin limitación:

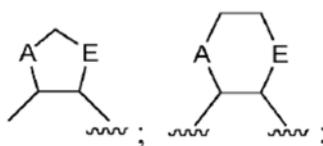


y similares.

En determinadas realizaciones, los dos sustituyentes que juntos forman un anillo no se unen inmediatamente al mismo átomo. Por ejemplo, si A y E, a continuación, están ligados para formar un anillo:

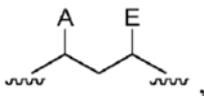


el anillo resultante comprende A, E, los dos átomos que ya unen A y E y un grupo de enlace. Los ejemplos de estructuras resultantes incluyen, entre otros:

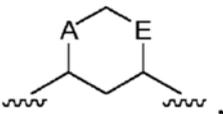


y similares.

En determinadas realizaciones, los átomos que juntos forman un anillo están separados por tres o más átomos. Por ejemplo, si A y E, a continuación, están ligados para formar un anillo:

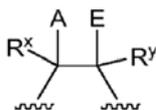


5 si A y E, a continuación, están unidos para formar un anillo: el anillo resultante comprende A, E, los 3 átomos que ya unen A y E, y un grupo de enlace. Los ejemplos de estructuras resultantes incluyen, pero sin limitación:

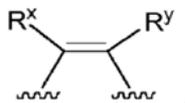


10 y similares.

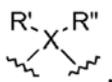
Como se usa en el presente documento, la expresión “juntos forman un enlace” se refiere al caso en el que dos sustituyentes a los átomos vecinos son nulos, el enlace entre los átomos vecinos se convierte en un doble enlace. Por ejemplo, si A y E debajo “juntos forman un enlace”



20 la estructura resultante es:



La expresión “nulo” se refiere a un grupo que está ausente de una estructura. Por ejemplo, en la estructura



25 donde en ciertos casos X es N (nitrógeno), si X es N (nitrógeno), uno de R¹ o R² es nulo, lo que significa que solo tres grupos están unidos al N (nitrógeno).

30 El sustituyente “R” que aparece por sí mismo y sin una designación numérica se refiere a un sustituyente seleccionado entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un anillo de carbono) y heterociclo no aromático (unido a través de un anillo de carbono).

35 El término “O-carboxi” se refiere al grupo que consiste en la fórmula $\text{RC}(=\text{O})\text{O}-$.

El término “C-carboxi” se refiere al grupo que consiste en la fórmula $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$.

El término “acetil” se refiere al grupo que consiste en la fórmula $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$.

40 El término “trihalometansulfonilo” se refiere al grupo que consiste en la fórmula $\text{X}_3\text{CS}(=\text{O})_2-$ donde X es un halógeno.

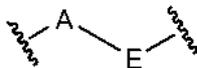
El término “ciano” se refiere al grupo que consiste en la fórmula $-\text{CN}$.

45 El término “isocianato” se refiere al grupo que consiste en la fórmula $-\text{NCO}$.

El término “tiocianato” se refiere al grupo que consiste en la fórmula $-\text{CNS}$.

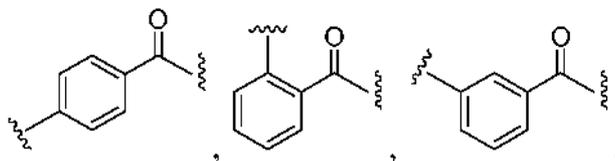
- El término "isotiocianato" se refiere al grupo que consiste en la fórmula -NCS.
- 5 El término "sulfonilo" se refiere al grupo que consiste en la fórmula -S(=O)-R.
- El término "S-sulfonamido" se refiere al grupo que consiste en la fórmula -S(=O)₂NR.
- El término "N-sulfonamido" se refiere al grupo que consiste en la fórmula RS(=O)₂NH-.
- 10 El término "trihalometansulfonamido" se refiere al grupo que consiste en la fórmula X₃CS(=O)₂NR-.
- El término "O-carbamilo" se refiere al grupo que consiste en la fórmula -OC(=O)-NR.
- 15 El término "N-carbamilo" se refiere al grupo que consiste en la fórmula ROC(=O)NH-.
- El término "O-tiocarbamilo" se refiere al grupo que consiste en la fórmula -OC(=S)-NR.
- El término "N-tiocarbamilo" se refiere al grupo que consiste en la fórmula ROC(=S)NH-.
- 20 El término "C-amido" se refiere al grupo que consiste en la fórmula -C(=O)-NR₂.
- El término "N-amido" se refiere al grupo que consiste en la fórmula RC(=O)NH-.
- 25 El término "oxo" se refiere al grupo que consiste en la fórmula =O.
- El término "ceto" y "carbonilo" usados en el presente documento se refiere a C=O.
- El término "tiocarbonilo" usado en el presente documento se refiere a C=S.
- 30 El término "éster" se refiere a un resto químico con la fórmula -(R)_n-C(=O)OR', donde R y R' se seleccionan independientemente de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un anillo de carbono) y heterociclo no aromático (unido a través de un anillo de carbono), donde n es 0 o 1.
- 35 La expresión "amida" se refiere a un resto químico con la fórmula -(R)_n-C(=O)NHR' o -(R)_n-NHC(=O)R', donde R se selecciona de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un anillo de carbono) y heteroalíclico (unido a través de un anillo de carbono), donde n es 0 o 1 y R' se selecciona de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un anillo de carbono) y heteroalíclico (unido a través de un anillo de carbono), donde n es 0 o 1. En determinadas realizaciones, una amida puede ser un aminoácido o un péptido.
- 40 La expresión "amino" se refiere a un resto químico con fórmula -NHR'R", donde R' y R" se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un anillo de carbono) y heteroalíclico (unido a través de un anillo de carbono).
- 45 Los términos "amina", "hidroxi" y "carboxilo" incluyen grupos que han sido esterificados o amidificados. Los procedimientos y grupos específicos utilizados para lograr la esterificación y la amidificación son conocidos por los expertos en la técnica y se pueden encontrar fácilmente en fuentes de referencia como Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999.
- 50 A menos que se indique lo contrario, el término "opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo en el que ninguno, uno o más de uno de los átomos de hidrógeno ha sido reemplazado con uno o más grupos seleccionados individualmente e independientemente de: alquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, alquenoilO-, cicloalquiloC(=O)-, arilC(=O)-, arilC(=O)NH-, arilNHC(=O)-, aril(CH₂)₀₋₃O(CH₂)₀₋₃-, HO(CH₂)₁₋₃NH-, HO(CH₂)₁₋₃O-, HO(CH₂)₁₋₃-, HO(CH₂)₁₋₃O(CH₂)₁₋₃-, -C(=O)NHNH₂, heteroarilo, heterociclo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halo, carbonilo, oxo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, O-carboxi, isocianato, tiocianato, iso-tiocianato, nitro, sililo, trihalometansulfonilo y amino, incluidos grupos amino mono- y disustituidos, y los derivados protegidos de grupos amino. Dichos derivados protectores (y grupos protectores que pueden formar tales derivados protectores) son conocidos por los expertos en la técnica y pueden encontrarse en referencias tales como Greene y Wuts, supra. Cuando el grupo contiene un nitrógeno o un azufre, un oxo como sustituyente también incluye
- 60 óxidos, por ejemplo, piridina-N-óxido, sulfóxido de tiopirano y S,S-dióxido de tiopirano. En realizaciones en las que se han sustituido dos o más átomos de hidrógeno, los grupos sustituyentes pueden formar juntos un anillo.
- 65 La expresión "estereoisómeros" como se usa en el presente documento significa isómeros que poseen una constitución idéntica, pero que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio. Incluyendo, por ejemplo, todos los enantiómeros, diastereómeros, isómeros geométricos y atropisómeros.

Donde quiera que un sustituyente representado como un dirradical (es decir, tenga dos puntos de unión al resto de la molécula), debe entenderse que el sustituyente puede unirse en cualquier configuración direccional a menos que se indique lo contrario. Así, por ejemplo, un sustituyente representado como -AE- o



5 incluye el sustituyente que está orientado de manera que la A está unida en el punto de unión más a la izquierda de la molécula, así como está unida en el punto de unión más a la derecha de la molécula.

10 Debe entenderse que ciertas convenciones de denominación de radicales pueden incluir un monorradical o un dirradical, dependiendo del contexto. Por ejemplo, cuando un sustituyente requiere dos puntos de unión al resto de la molécula, se entiende que el sustituyente es un dirradical. Un sustituyente identificado como alquilo, que requiere dos puntos de unión, incluye dirradicales tales como -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)CH₂-, y similares; un sustituyente representado como alcoxi que requiere dos puntos de unión, incluye dirradicales tales como -OCH₂-, -OCH₂CH₂-, -OCH₂CH(CH₃)CH₂-, y similares; y un sustituyente representado como arilC(=O) que requiere dos puntos de unión, incluye dirradicales tales como



20 y similares.

A lo largo de la memoria descriptiva, un experto en la técnica puede elegir grupos y sustituyentes de los mismos para proporcionar restos y compuestos estables.

25 La expresión "portador" se refiere a un compuesto que facilita la incorporación de otro compuesto en células o tejidos. Por ejemplo, el dimetilsulfóxido (DMSO) es un portador comúnmente utilizado para mejorar la incorporación de ciertos compuestos orgánicos en células o tejidos.

30 La expresión "agente farmacéutico" se refiere a un compuesto químico o composición capaz de inducir un efecto terapéutico deseado en un paciente. En determinadas realizaciones, un agente farmacéutico comprende un agente activo, que es el agente que induce el efecto terapéutico deseado. En determinadas realizaciones, un agente farmacéutico comprende un profármaco. En determinadas realizaciones, un agente farmacéutico comprende ingredientes inactivos tales como portadores, excipientes, y similares.

35 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un agente farmacéutico suficiente para lograr un efecto terapéutico deseado.

40 El término "profármaco" se refiere a un agente farmacéutico que se convierte de una forma menos activa en una forma más activa correspondiente in vivo.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a una formulación de un compuesto que no anula significativamente la actividad biológica, una actividad farmacológica y/u otras propiedades del compuesto cuando el compuesto formulado se administra a un paciente. En determinadas realizaciones, una formulación farmacéuticamente aceptable no causa irritación significativa a un paciente.

45 El término "coadministrar" se refiere a administrar más de un agente farmacéutico a un paciente. En determinadas realizaciones, los agentes farmacéuticos coadministrados se administran juntos en una sola unidad de dosificación. En determinadas realizaciones, los agentes farmacéuticos coadministrados se administran por separado. En determinadas realizaciones, los agentes farmacéuticos coadministrados se administran al mismo tiempo. En determinadas realizaciones, los agentes farmacéuticos coadministrados se administran en diferentes momentos.

El término "paciente" incluye sujetos humanos y animales.

55 La expresión "sustancialmente puro" significa que una especie objeto (por ejemplo, compuesto) es la especie predominante presente (es decir, sobre una base molar es más abundante que cualquier otra especie individual en la composición). En determinadas realizaciones, una fracción sustancialmente purificada es una composición en la que la especie diana comprende al menos aproximadamente el 50 por ciento (en base molar) de todas las especies presentes. En determinadas realizaciones, una composición sustancialmente pura comprenderá más de aproximadamente el 80%, 85%, 90%, 95% o 99% de todas las especies presentes en la composición. En determinadas

realizaciones, la especie diana se purifica a una homogeneidad esencial (las especies contaminantes no se pueden detectar en la composición mediante métodos de detección convencionales) en donde la composición consiste esencialmente en una sola especie.

5 La expresión "selectivo de tejido" se refiere a la capacidad de un compuesto para modular una actividad biológica en un tejido en mayor o menor grado de lo que modula una actividad biológica en otro tejido. Las actividades biológicas en los diferentes tejidos pueden ser las mismas o pueden ser diferentes. Las actividades biológicas en los diferentes tejidos pueden estar mediadas por el mismo tipo de receptor diana. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, un compuesto selectivo de tejido puede modular la actividad biológica mediada por receptor en un tejido y no puede modular, o modular en menor grado, la actividad biológica mediada por receptor en otro tipo de tejido.

15 El término "monitoreo" se refiere a la observación de un efecto o ausencia de efecto. En realizaciones realizadas, uno monitorea las células después de contactar esas células con un compuesto de las realizaciones actuales. Los ejemplos de efectos que se pueden monitorear incluyen, pero no se limitan a cambios en el fenotipo celular, proliferación celular, interacción del receptor de actividad entre un receptor y un compuesto que se sabe que se une al receptor.

20 La expresión "fenotipo celular" se refiere a características físicas o biológicas. Los ejemplos de características que constituyen el fenotipo incluyen, pero no se limitan a tamaño celular, proliferación celular, diferenciación celular, supervivencia celular, apoptosis (muerte celular) o la utilización de un nutriente metabólico (por ejemplo, absorción de glucosa). Ciertos cambios o la ausencia de cambios en el fenotipo celular se controlan fácilmente utilizando técnicas conocidas en la técnica.

25 La expresión "proliferación celular" se refiere a la velocidad a la que las células se dividen. En determinadas realizaciones, las células están in situ en un organismo. En determinadas realizaciones, las células se cultivan in vitro en un recipiente. El número de células que crecen en un vaso puede ser cuantificado por una persona experta en la técnica (por ejemplo, contando células en un área definida usando un microscopio o usando un aparato de laboratorio que mide la densidad de las células en un medio apropiado). Un experto en la técnica puede calcular la proliferación celular determinando el número de células en dos o más veces.

30 La expresión "poner en contacto" se refiere a acercar dos o más materiales lo suficientemente cerca como para que puedan interactuar.

35 En determinadas realizaciones, la puesta en contacto se puede lograr en un recipiente tal como un tubo de ensayo, una placa de Petri o similar. En determinadas realizaciones, la puesta en contacto puede realizarse en presencia de materiales adicionales. En determinadas realizaciones, la puesta en contacto puede realizarse en presencia de células. En ciertas de tales realizaciones, uno o más de los materiales que están en contacto pueden estar dentro de una célula. Las células pueden estar vivas o muertas. Las células pueden o no estar intactas.

Determinados compuestos

40 Determinados compuestos que modulan una o más actividades de HGF y/o se unen a los receptores de HGF juegan un papel en la salud. En determinadas realizaciones, los compuestos son útiles para tratar cualquiera de una variedad de enfermedades o afecciones.

45 Determinadas realizaciones proporcionan moduladores selectivos de HGF. Ciertas realizaciones proporcionan agentes de unión al receptor de HGF selectivos. Ciertas realizaciones proporcionan métodos de producción y métodos de uso de moduladores selectivos de HGF y/o agentes de unión selectivos al receptor de HGF. En determinadas realizaciones, los moduladores selectivos de HGF son agonistas, agonistas parciales y/o antagonistas para el receptor de HGF.

50 Los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse solos o en combinación con otros agentes, por ejemplo, para modular la hematopoyesis, la eritropoyesis, la granulopoyesis, la trombopoyesis y la mielopoyesis. Los compuestos instantáneos también pueden usarse solos o en combinación con otros agentes en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección causada por una función anormal de hematopoyesis, eritropoyesis, granulopoyesis, trombopoyesis y mielopoyesis. Algunos ejemplos no limitantes de enfermedades incluyen anemia, neutropenia, trombocitopenia, trastornos cardiovasculares, trastornos inmunes/autoinmunes, cánceres, trastornos o enfermedades infecciosas y trastornos neurológicos.

60 Un experto en la técnica reconocerá que pueden usarse esquemas de síntesis análogos para sintetizar compuestos similares. Un experto reconocerá que los compuestos de las presentes realizaciones pueden sintetizarse usando otros esquemas de síntesis. En determinadas realizaciones, se proporciona una sal correspondiente a cualquiera de los compuestos proporcionados en el presente documento.

65 En determinadas realizaciones, se proporciona una sal correspondiente a un modulador selectivo de HGF. En determinadas realizaciones, se proporciona una sal correspondiente a un agente de unión al receptor de HGF selectivo. En determinadas realizaciones, se obtiene una sal haciendo reaccionar un compuesto con un ácido, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido

5 etansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico, y similares. En determinadas realizaciones, se obtiene una sal haciendo reaccionar un compuesto con una base para formar una sal tal como una sal de amonio, una sal de metal alcalino, tal como una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, tal como un calcio o una sal de magnesio, una sal de bases orgánicas como colina, dicitclohexilamina, N-metil-D-glucamina, tris(hidroxiometil)metilamina, 4-(2-hidroxi-etil)-morfolina, 1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina, etanolamina y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina, y similares. En determinadas realizaciones, se obtiene una sal haciendo reaccionar una forma de ácido libre de un modulador selectivo de HGF o un agente de unión selectivo de HGF con múltiples equivalentes molares de una base, tal como bis-sodio, bis-etanolamina, y similares.

10 En determinadas realizaciones, una sal correspondiente a un compuesto de las presentes realizaciones se selecciona de sales de acetato, amonio, bencensulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, colinato, clavulanato, citrato, diclorhidrato, difosfato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabanina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, maleato, laurato, magnesio, malato, maleato, mucato, napsilato, nitrato, N-metilglucamina, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato, poligalacturonato, potasio, salicilato, sodio, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teocato, tosilato, trietiyoduro, trometamina, trimetilamonio y valerato.

20 En determinadas realizaciones, uno o más átomos de carbono de un compuesto de las presentes realizaciones se reemplazan con silicio. Ver, por ejemplo, el documento WO 03/037905A1; Tacke y Zilch, Endeavour, New Series, 10, 191-197 (1986); Bains y Tacke, Curr. Opin. Drug Discov. Devel. Jul:6(4):526-43(2003). En determinadas realizaciones, los compuestos que comprenden uno o más átomos de silicio poseen ciertas propiedades deseadas, que incluyen, pero no se limitan a una mayor estabilidad y/o una vida media más larga en un paciente, en comparación con el mismo compuesto en el que ninguno de los átomos de carbono tiene sido reemplazado por un átomo de silicio.

25 Determinados ensayos

En determinadas realizaciones, los ensayos pueden usarse para determinar el nivel de actividad moduladora de HGF de los compuestos de las presentes realizaciones.

30 Ensayo de proliferación

En algunas realizaciones, los compuestos se prueban en un ensayo de proliferación in vitro usando las líneas celulares que expresan EPO, GCSF u otros receptores de citoquinas que pueden depender de estas citoquinas para su crecimiento.

35 Ensayo de luciferasa

En algunas realizaciones, los compuestos se prueban en un ensayo indicador usando las líneas celulares que expresan EPO, GCSF u otros receptores de citoquinas. Estas células se transfectan con el indicador de respuesta STAT (como la luciferasa) y la actividad de los compuestos se determina mediante un ensayo de indicador.

40 Ensayo de diferenciación

45 En algunas realizaciones, los compuestos se prueban en células progenitoras CD34+ humanas purificadas. Después de la adición de los compuestos a las células, el número de células que expresan marcadores de hematopoyesis, eritropoyesis, granulopoyesis, trombopoyesis o mielopoyesis se mide mediante citometría de flujo o analizando la expresión de genes asociados con estas vías.

50 Determinados agentes farmacéuticos

En determinadas realizaciones, al menos un modulador selectivo de HGF, o una sal, éster, amida y/o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, ya sea solo o combinado con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, forma un agente farmacéutico. Las técnicas para la formulación y administración de compuestos de las presentes realizaciones se pueden encontrar, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th edition, 1990.

60 En determinadas realizaciones, un agente farmacéutico que comprende uno o más compuestos de las presentes realizaciones se prepara usando técnicas conocidas, que incluyen, pero no se limitan a procesos de mezcla, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o formación de comprimidos.

65 En determinadas realizaciones, un agente farmacéutico que comprende uno o más compuestos de las presentes realizaciones es un líquido (por ejemplo, una suspensión, elixir y/o solución). En algunas de tales realizaciones, un agente farmacéutico líquido que comprende uno o más compuestos de las presentes realizaciones se prepara usando ingredientes conocidos en la técnica, que incluyen, pero no se limitan a agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes

aromatizantes, conservantes y agentes colorantes.

5 En determinadas realizaciones, un agente farmacéutico que comprende uno o más compuestos de las presentes realizaciones es un sólido (por ejemplo, un polvo, comprimido y/o cápsula). En algunas de tales realizaciones, un agente farmacéutico sólido que comprende uno o más compuestos de las presentes realizaciones se prepara usando ingredientes conocidos en la técnica, que incluyen, pero no se limitan a almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes y agentes desintegrantes.

10 En determinadas realizaciones, un agente farmacéutico que comprende uno o más compuestos de las presentes realizaciones se formula como una preparación de depósito. Ciertas preparaciones de depósito de este tipo son típicamente de acción más prolongada que las preparaciones de no depósito. En determinadas realizaciones, tales preparaciones se administran por implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. En determinadas realizaciones, las preparaciones de depósito se preparan usando materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente soluble.

20 En determinadas realizaciones, un agente farmacéutico que comprende uno o más compuestos de las presentes realizaciones comprende un sistema de administración. Los ejemplos de sistemas de administración incluyen, pero sin limitación, liposomas y emulsiones. Ciertos sistemas de administración son útiles para preparar ciertos agentes farmacéuticos, incluidos los que comprenden compuestos hidrófobos. En determinadas realizaciones, se usan ciertos disolventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido.

25 En determinadas realizaciones, un agente farmacéutico que comprende uno o más compuestos de las presentes realizaciones comprende una o más moléculas de administración específicas de tejido diseñadas para administrar el agente farmacéutico a tejidos específicos o tipos de células. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, los agentes farmacéuticos incluyen liposomas recubiertos con un anticuerpo específico de tejido.

30 En determinadas realizaciones, un agente farmacéutico que comprende uno o más compuestos de las presentes realizaciones comprende un sistema codisolvente. Algunos de dichos sistemas codisolventes comprenden, por ejemplo, alcohol bencílico, un tensioactivo no polar, un polímero orgánico miscible en agua y una fase acuosa. En determinadas realizaciones, tales sistemas de codisolventes se usan para compuestos hidrófobos. Un ejemplo no limitativo de dicho sistema codisolvente es el sistema codisolvente VPD, que es una solución de etanol absoluto que comprende el 3% p/v de alcohol bencílico, el 8% p/v del tensioactivo no polar Polysorbate 80™ y el 65% p/v de polietilenglicol 300. Las proporciones de tales sistemas codisolventes pueden variar considerablemente sin alterar significativamente sus características de solubilidad y toxicidad. Además, la identidad de los componentes codisolventes puede variar: por ejemplo, pueden usarse otros tensioactivos en lugar de Polysorbate 80™; el tamaño de la fracción de polietilenglicol puede variar; otros polímeros biocompatibles pueden reemplazar al polietilenglicol, por ejemplo, polivinilpirrolidona; y otros azúcares o polisacáridos pueden sustituir a la dextrosa.

40 En determinadas realizaciones, un agente farmacéutico que comprende uno o más compuestos de las presentes realizaciones comprende un sistema de liberación sostenida. Un ejemplo no limitativo de dicho sistema de liberación sostenida es una matriz semipermeable de polímeros hidrófobos sólidos. En determinadas realizaciones, los sistemas de liberación sostenida pueden liberar, dependiendo de su naturaleza química, compuestos durante un período de horas, días, semanas o meses.

45 Ciertos compuestos usados en el agente farmacéutico de las presentes realizaciones pueden proporcionarse como sales farmacéuticamente aceptables con contraiones farmacéuticamente compatibles. Las sales farmacéuticamente compatibles pueden formarse con muchos ácidos, incluidos, entre otros, clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico, etc.

50 En determinadas realizaciones, un agente farmacéutico que comprende uno o más compuestos de las presentes realizaciones comprende un ingrediente activo en una cantidad terapéuticamente eficaz. En determinadas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz es suficiente para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de una enfermedad o para prolongar la supervivencia del sujeto que está siendo tratado. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz está dentro de la capacidad de los expertos en la técnica.

60 En determinadas realizaciones, un agente farmacéutico que comprende uno o más compuestos de las presentes realizaciones se formula como un profármaco. En determinadas realizaciones, los profármacos son útiles porque son más fáciles de administrar que la forma activa correspondiente. Por ejemplo, en ciertos casos, un profármaco puede estar más biodisponible (por ejemplo, mediante administración oral) que la forma activa correspondiente. En ciertos casos, un profármaco puede tener una solubilidad mejorada en comparación con la forma activa correspondiente. En determinadas realizaciones, un profármaco es un éster. En determinadas realizaciones, dichos profármacos son menos solubles en agua que la forma activa correspondiente. En ciertos casos, dichos profármacos poseen una transmisión superior a través de las membranas celulares, donde la solubilidad en agua es perjudicial para la movilidad.

65 En determinadas realizaciones, el éster en tales profármacos se hidroliza metabólicamente en ácido carboxílico. En ciertos casos, el compuesto que contiene ácido carboxílico es la forma activa correspondiente. En determinadas

realizaciones, un profármaco comprende un péptido corto (poliaminoácido) unido a un grupo ácido. En ciertas de tales realizaciones, el péptido se metaboliza para formar la forma activa correspondiente.

5 En determinadas realizaciones, un agente farmacéutico que comprende uno o más compuestos de las presentes realizaciones es útil para tratar afecciones o trastornos en un mamífero, y particularmente en un paciente humano. Las vías de administración adecuadas incluyen, pero no se limitan a la vía oral, rectal, transmucosal, intestinal, enteral, tópica, supositorios, por inhalación, intratecal, intraventricular, intraperitoneal, intranasal, intraocular y parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular, intramedular y subcutánea). En determinadas realizaciones, los intratecales farmacéuticos se administran para lograr exposiciones locales en lugar de sistémicas. Por ejemplo, los agentes farmacéuticos pueden inyectarse directamente en el área del efecto deseado (por ejemplo, en el área renal o cardíaca).

15 En determinadas realizaciones, un agente farmacéutico que comprende uno o más compuestos de las presentes realizaciones se administra en forma de una unidad de dosificación (por ejemplo, comprimido, cápsula, bolo, etc.). En determinadas realizaciones, tales unidades de dosificación comprenden un modulador selectivo de HGF en una dosis de aproximadamente 1 µg/kg de peso corporal a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal. En determinadas realizaciones, tales unidades de dosificación comprenden un modulador selectivo de HGF en una dosis de aproximadamente 2 µg/kg de peso corporal a aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal. En determinadas realizaciones, tales unidades de dosificación comprenden un modulador selectivo de HGF en una dosis de aproximadamente 10 µg/kg de peso corporal a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal. En determinadas realizaciones, los agentes farmacéuticos se administran según sea necesario, una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o cuatro o más veces al día. Los expertos en la técnica reconocen que la dosis, la frecuencia y la duración particulares de la administración dependen de una serie de factores, que incluyen, sin limitación, la actividad biológica deseada, la condición del paciente y la tolerancia al agente farmacéutico.

25 En determinadas realizaciones, un agente farmacéutico que comprende un compuesto de las presentes realizaciones se prepara para administración oral. En algunas de tales realizaciones, un agente farmacéutico se formula combinando uno o más compuestos de las presentes realizaciones con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Algunos de tales portadores permiten que los compuestos de las presentes realizaciones se formulen como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, lechadas, suspensiones, y similares, para la ingestión oral de un paciente. En determinadas realizaciones, los agentes farmacéuticos para uso oral se obtienen mezclando uno o más compuestos de las presentes realizaciones y uno o más excipientes sólidos. Los excipientes adecuados incluyen, pero no se limitan a rellenos, tales como azúcares, que incluyen lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona (PVP). En determinadas realizaciones, dicha mezcla es opcionalmente molida y se añaden opcionalmente auxiliares. En determinadas realizaciones, los agentes farmacéuticos se forman para obtener comprimidos o núcleos de grageas. En determinadas realizaciones, se añaden agentes desintegrantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio).

40 En determinadas realizaciones, los núcleos de grageas están provistos de recubrimientos. En ciertas de tales realizaciones, se pueden usar soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y solventes orgánicos adecuados o mezclas de solventes. Se pueden agregar colorantes o pigmentos a comprimidos o recubrimientos de grageas.

45 En determinadas realizaciones, los agentes farmacéuticos para administración oral son cápsulas de ajuste a presión hechas de gelatina. Algunas de tales cápsulas de ajuste a presión comprenden uno o más compuestos de las presentes realizaciones en mezcla con uno o más rellenos tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En determinadas realizaciones, los agentes farmacéuticos para administración oral son cápsulas blandas, selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. En determinadas cápsulas blandas, uno o más compuestos de las presentes realizaciones se disuelven o suspenden en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden agregar estabilizadores.

50 En determinadas realizaciones, los agentes farmacéuticos se preparan para administración oral son cápsulas blandas, selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. En determinadas cápsulas blandas, uno o más compuestos de las presentes realizaciones se disuelven o suspenden en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden agregar estabilizadores.

55 En determinadas realizaciones, los agentes farmacéuticos se preparan para administración bucal. Algunos de estos agentes farmacéuticos son comprimidos o pastillas formuladas de manera convencional.

60 En determinadas realizaciones, se prepara un agente farmacéutico para la administración por inyección (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intramuscular, etc.). En algunas de tales realizaciones, un agente farmacéutico comprende un portador y se formula en solución acuosa, tal como agua o tampones fisiológicamente compatibles tales como la solución de Hanks, la solución de Ringer o el tampón salino fisiológico. En determinadas realizaciones, se incluyen otros ingredientes (por ejemplo, ingredientes que ayudan en la solubilidad o sirven como conservantes). En determinadas realizaciones, las suspensiones inyectables se preparan usando portadores líquidos apropiados, agentes de suspensión, y similares. Ciertos agentes farmacéuticos para inyección se presentan en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en envases multidosis. Ciertos agentes farmacéuticos para inyección son suspensiones, soluciones o emulsiones en portadores oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de

- 5 formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Ciertos solventes adecuados para su uso en agentes farmacéuticos para inyección incluyen, pero sin limitación, solventes lipofílicos y aceites grasos, como el aceite de sésamo, ésteres de ácidos grasos sintéticos, como oleato o triglicéridos de etilo, y liposomas. Las suspensiones de inyección acuosa pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, como la carboximetilcelulosa de sodio, el sorbitol o el dextrano. Opcionalmente, tales suspensiones también pueden contener estabilizantes o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.
- 10 En determinadas realizaciones, se prepara un agente farmacéutico para la administración transmucosa. En algunas de tales realizaciones, se usan en la formulación penetrantes apropiados para la barrera por atravesar. Tales penetrantes son generalmente conocidos en la técnica.
- 15 En determinadas realizaciones, se prepara un agente farmacéutico para la administración por inhalación. Algunos de estos agentes farmacéuticos para inhalación se preparan en forma de aerosol en un paquete presurizado o un nebulizador. Ciertos de tales agentes farmacéuticos comprenden un propelente, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En determinadas realizaciones que usan un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar con una válvula que administra una cantidad medida. En determinadas realizaciones, se pueden formular cápsulas y cartuchos para usar en un inhalador o insufador. Algunas de tales formulaciones comprenden una mezcla en polvo de un compuesto de las presentes realizaciones y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.
- 20 En determinadas realizaciones, se prepara un agente farmacéutico para administración rectal, tal como un supositorio o enema de retención. Algunos de tales agentes farmacéuticos comprenden ingredientes conocidos, tales como manteca de cacao y/u otros glicéridos.
- 25 En determinadas realizaciones, se prepara un agente farmacéutico para administración tópica. Ciertos de tales agentes farmacéuticos comprenden bases hidratantes suaves, como pomadas o cremas. Los ejemplos de bases de pomadas adecuadas incluyen, pero sin limitación, vaselina, vaselina más siliconas volátiles, lanolina y emulsiones de agua en aceite tales como Eucerin™, disponible de Beiersdorf (Cincinnati, Ohio). Las bases de crema adecuadas ejemplares incluyen, pero no se limitan a Nivea™ Cream, disponible de Beiersdorf (Cincinnati, Ohio), crema fría (USP), Purpose Cream™, disponible de Johnson & Johnson (New Brunswick, Nueva Jersey), ungüento hidrofílico (USP) y Lubriderm™, disponible de Pfizer (Morris Plains, Nueva Jersey).
- 30 En determinadas realizaciones, la formulación, vía de administración y dosificación para un agente farmacéutico de las presentes realizaciones se puede elegir en vista de la condición de un paciente particular. (Véase, por ejemplo, Fingl et al. 1975, en "The Pharmacological Basis of Therapeutics", cap. 1, pág. 1). En determinadas realizaciones, un agente farmacéutico se administra como una dosis única. En determinadas realizaciones, un agente farmacéutico se administra como una serie de dos o más dosis administradas durante uno o más días.
- 35 En determinadas realizaciones, un agente farmacéutico de las presentes realizaciones se administra a un paciente entre aproximadamente el 0,1% y el 500%, el 5% y el 200%, el 10% y el 100%, el 15% y el 85%, el 25% y el 75%, o el 40% y el 60% de una dosificación humana establecida. Cuando no se establezca una dosificación humana, se puede inferir una dosificación humana adecuada a partir de los valores de ED₅₀ o ID₅₀, u otros valores apropiados derivados de estudios in vitro o in vivo.
- 40 En determinadas realizaciones, un régimen de dosificación diario para un paciente comprende una dosis oral de entre 0,1 mg y 2000 mg, 5 mg y 1500 mg, 10 mg y 1000 mg, 20 mg y 500 mg, 30 mg y 200 mg, o 40 mg y 100 mg de un compuesto de las presentes realizaciones. En determinadas realizaciones, se administra un régimen de dosificación diario como una dosis diaria única. En determinadas realizaciones, un régimen de dosificación diaria se administra como dos, tres, cuatro o más de cuatro dosis.
- 45 En determinadas realizaciones, un agente farmacéutico de las presentes realizaciones se administra por infusión intravenosa continua. En ciertas de tales realizaciones, se administran por día de 0,1 mg a 500 mg de una composición de las presentes realizaciones.
- 50 En determinadas realizaciones, un agente farmacéutico de las presentes realizaciones se administra durante un período de terapia continua. Por ejemplo, un agente farmacéutico de las presentes realizaciones puede administrarse durante un período de días, semanas, meses o años.
- 55 La cantidad de la dosis, el intervalo entre las dosis y la duración del tratamiento pueden ajustarse para lograr el efecto deseado. En determinadas realizaciones, la cantidad de dosificación y el intervalo entre dosis se ajustan para mantener una concentración deseada en el compuesto en un paciente. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la cantidad de dosificación y el intervalo entre dosis se ajustan para proporcionar la concentración plasmática de un compuesto de las presentes realizaciones en una cantidad suficiente para lograr un efecto deseado. En algunas de tales realizaciones, la concentración plasmática se mantiene por encima de la concentración efectiva mínima (MEC). En determinadas realizaciones, los agentes farmacéuticos de las presentes realizaciones se administran con un régimen
- 60
- 65

de dosificación diseñado para mantener una concentración por encima de la MEC durante el 10-90% del tiempo, entre el 30-90% del tiempo, o entre el 50-90% del tiempo.

5 En determinadas realizaciones en las que un agente farmacéutico se administra en forma local, el régimen posológico se ajusta para lograr una concentración local deseada de un compuesto de las presentes realizaciones.

10 En determinadas realizaciones, un agente farmacéutico puede presentarse en un paquete o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitarias que contienen el ingrediente activo. El paquete puede comprender, por ejemplo, una lámina de metal o plástico, tal como un paquete de blíster. El paquete o dispositivo
15 dispensador puede ir acompañado de instrucciones de administración. El paquete o dispensador también puede ir acompañado de un aviso asociado con el contenedor en forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, aviso que refleja la aprobación por parte de la agencia de la forma del medicamento para humanos o administración veterinaria. Tal aviso, por ejemplo, puede ser el etiquetado aprobado por la U.S. Food y Drug Administration para medicamentos recetados, o el inserto del producto aprobado.
20 Las composiciones que comprenden un compuesto de las presentes realizaciones formuladas en un portador farmacéutico compatible también se pueden preparar, colocar en un recipiente apropiado y etiquetar para el tratamiento de una afección indicada.

20 En determinadas realizaciones, un agente farmacéutico está en forma de polvo para constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

Determinadas terapias combinadas

25 En determinadas realizaciones, uno o más agentes farmacéuticos de las presentes realizaciones se administran juntamente con uno o más de otros agentes farmacéuticos. En determinadas realizaciones, tal uno o más de otros agentes farmacéuticos están diseñados para tratar la misma enfermedad o afección que el uno o más agentes farmacéuticos de las presentes realizaciones. En determinadas realizaciones, uno o más de otros agentes farmacéuticos están diseñados para tratar una enfermedad o afección diferente como uno o más agentes farmacéuticos de las presentes realizaciones. En determinadas realizaciones, tal uno o más de otros agentes farmacéuticos están diseñados para tratar un efecto no deseado de uno o más agentes farmacéuticos de las presentes realizaciones. En determinadas realizaciones, uno o más agentes farmacéuticos de las presentes realizaciones se administran juntamente con otro agente farmacéutico para tratar un efecto no deseado de ese otro agente farmacéutico. En determinadas realizaciones, uno o más agentes farmacéuticos de las presentes realizaciones y uno o más agentes farmacéuticos adicionales se administran al mismo tiempo. En determinadas realizaciones, uno o más agentes farmacéuticos de las presentes realizaciones y uno o más agentes farmacéuticos adicionales se administran en diferentes momentos. En determinadas realizaciones, uno o más agentes farmacéuticos de las presentes realizaciones y uno o más agentes farmacéuticos adicionales se preparan juntos en una sola formulación. En determinadas realizaciones, uno o más agentes farmacéuticos de las presentes realizaciones y uno o más agentes farmacéuticos adicionales se preparan por separado.

40 Los ejemplos de agentes farmacéuticos que pueden administrarse juntamente con un agente farmacéutico de las presentes realizaciones incluyen, pero no se limitan a tratamientos contra el cáncer, que incluyen, pero no se limitan a quimioterapia y tratamiento con radiación; corticosteroides, incluidos, pero sin limitación, prednisona; inmunoglobulinas, que incluyen, pero no se limitan a inmunoglobulina intravenosa (IVIg); analgésicos (por ejemplo, paracetamol); agentes antiinflamatorios, incluidos, pero sin limitación, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, ibuprofeno, inhibidores de COX-1 e inhibidores de COX-2); salicilatos; antibióticos antivirales; agentes antifúngicos; agentes antidiabéticos (por ejemplo, biguanidas, inhibidores de glucosidasa, insulinas, sulfonilureas y tiazolidendionas); modificadores adrenérgicos; diuréticos; hormonas (por ejemplo, esteroides anabólicos, andrógenos, estrógenos, calcitonina, progestina, somatostano y hormonas tiroideas); inmunomoduladores; relajantes musculares; antihistamínicos; agentes de osteoporosis (por ejemplo, bifosfonatos, calcitonina y estrógenos); prostaglandinas; agentes antineoplásicos; agentes psicoterapéuticos; sedantes; productos de roble venenoso o zumaque venenoso; anticuerpos; y vacunas.

Determinadas indicaciones

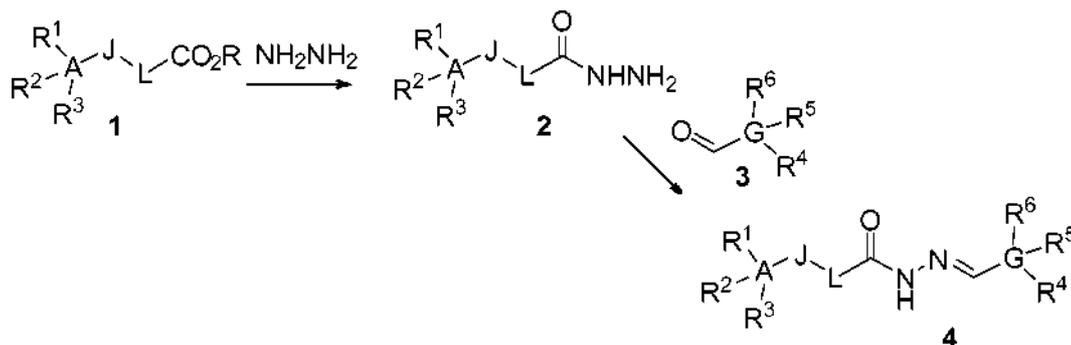
55 En determinadas realizaciones, se proporcionan métodos para tratar a un paciente que comprenden administrar uno o más compuestos de las presentes realizaciones. En determinadas realizaciones, dicho paciente sufre de trombocitopenia. En determinadas realizaciones de este tipo, la trombocitopenia resulta de la quimioterapia y/o el tratamiento con radiación. En determinadas realizaciones, la trombocitopenia da como resultado un fallo de la médula ósea resultante del trasplante de médula ósea y/o anemia aplásica. En determinadas realizaciones, la trombocitopenia es idiopática. En determinadas realizaciones, uno o más compuestos de las presentes realizaciones se administran a un paciente junto con la recolección de células progenitoras de sangre periférica y/o junto con la aféresis de plaquetas. Dicha administración puede realizarse antes, durante y/o después de dicha cosecha.

65 En determinadas realizaciones, uno o más compuestos de las presentes realizaciones se administran a un paciente que padece una afección que afecta al sistema nervioso, que incluye, pero no se limita a enfermedades que afectan

al sistema nervioso y lesiones al sistema nervioso. Dichas enfermedades incluyen, pero sin limitación, esclerosis lateral
 5 amiotrófica, esclerosis múltiple y distrofia múltiple. Las lesiones del sistema nervioso incluyen, pero sin limitación,
 lesiones de la médula espinal o daños en los nervios periféricos, incluidas, pero sin limitación, lesiones resultantes de
 traumatismos o accidentes cerebrovasculares. En determinadas realizaciones, uno o más compuestos de las
 presentes realizaciones se usan para promover el crecimiento y/o desarrollo de células gliales. Dichas células gliales
 pueden reparar las células nerviosas. En determinadas realizaciones, los compuestos de las presentes realizaciones
 se usan para tratar trastornos psicológicos, que incluyen, pero no se limitan a trastornos cognitivos.

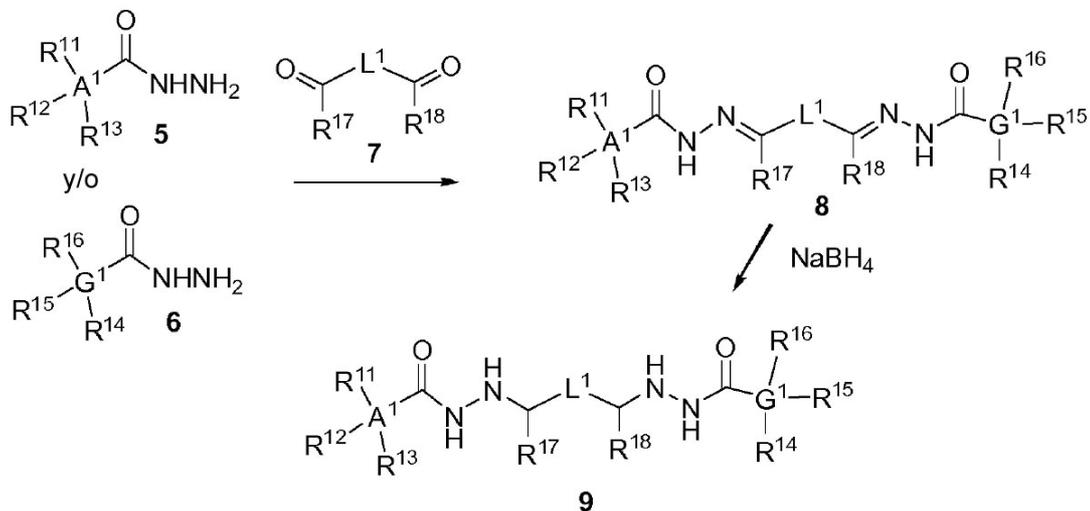
Determinados métodos de síntesis

Esquema I



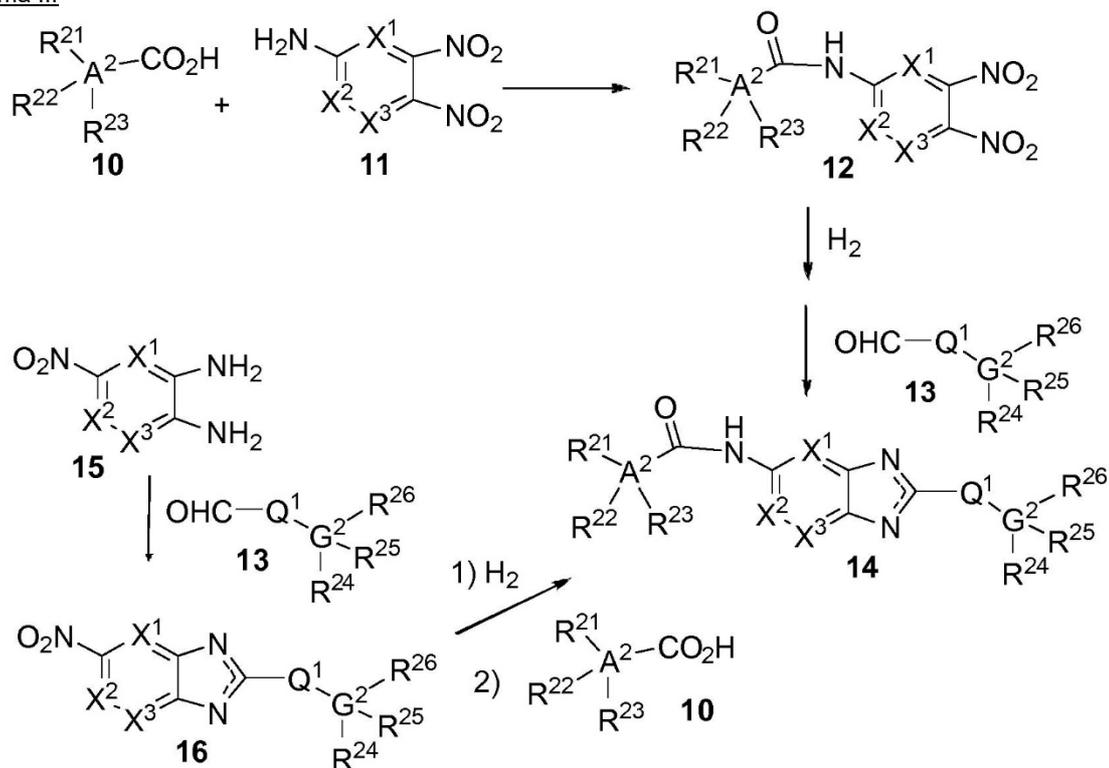
15 El proceso del Esquema I describe la síntesis general de compuestos de estructura general 4 descritos en la fórmula
 I, en la que R puede ser alquilo C₁₋₆, arilo, y similares. El tratamiento de los derivados de éster de estructura general
 1 con hidrazina proporciona derivados de hidrazida de estructura general 2. Los intermedios de estructura general 2
 se condensan con un aldehído de estructura general 3 para generar los compuestos de estructura general 4.

Esquema II



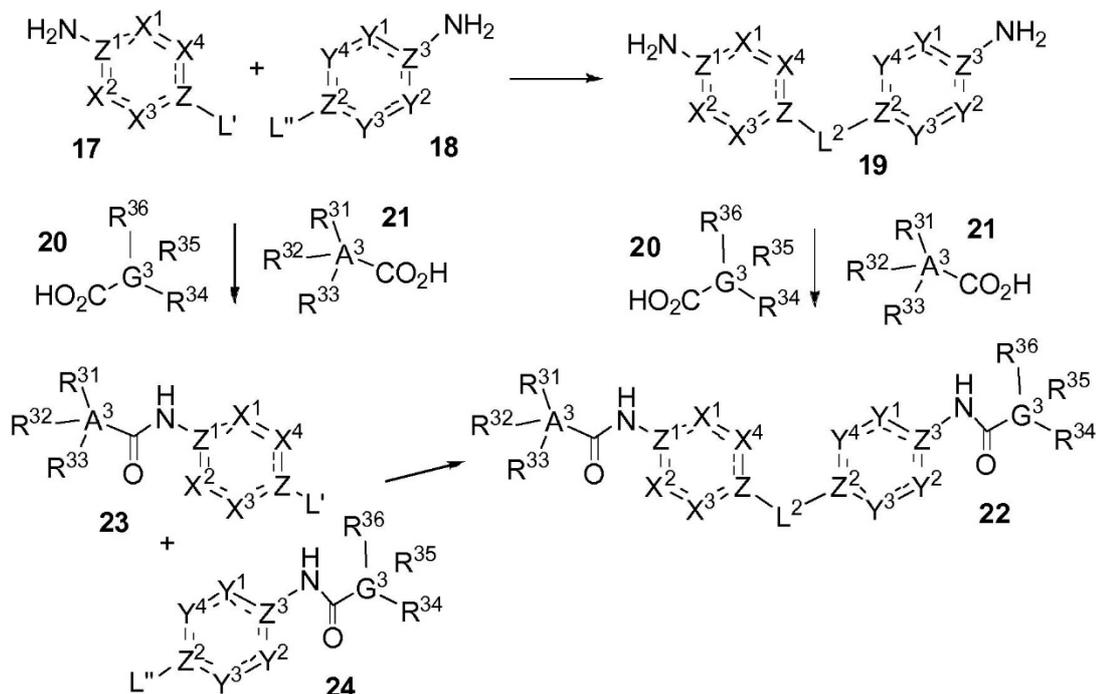
25 El proceso del Esquema II describe la síntesis general de los compuestos de la fórmula II. Las reacciones de
 condensación de los compuestos de bicarbonilo de estructura general 7 y las hidrazidas sustituidas de las estructuras
 generales 5 o 6 en condiciones estándar proporcionan los compuestos pseudosimétricos de la estructura 8.
 Alternativamente, cuando las hidrazidas de las estructuras generales 5 y 6 son diferentes, las reacciones de
 condensación pueden ser ejecutadas secuencialmente para proporcionar compuestos de la estructura general 8.
 Los compuestos de la estructura general 9 se pueden obtener mediante una reducción estándar de compuestos de la
 estructura general 8. Por ejemplo, agentes reductores tales como borhidruro de sodio, borhidruro de litio,
 30 cianoborhidruro de sodio, trisiamilborhidruro de potasio, tri-sec-butilborhidruro de tri-potasio, trisiamilborhidruro de litio,
 tri-sec-butil-borhidruro de litio, hidruro de diisobutilaluminio, hidruro de trietoxialuminio de litio y similares pueden
 usarse en la reducción.

Esquema III



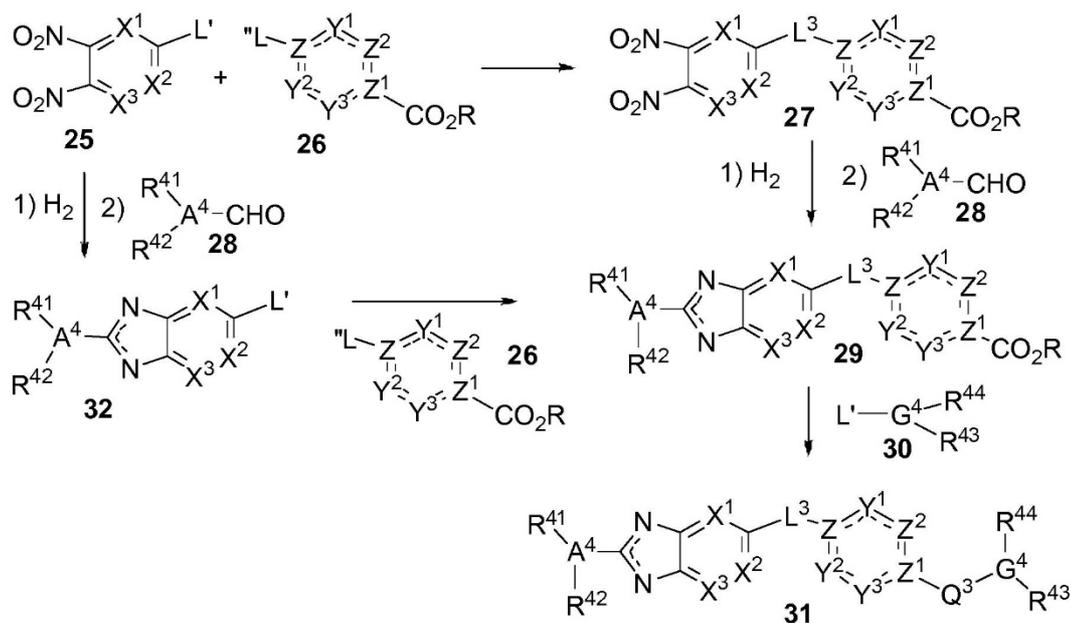
- 5 El proceso del Esquema III describe la síntesis general de los compuestos de la fórmula III. El acoplamiento de un derivado ácido de la estructura 10 con un derivado amino de la estructura 11 en condiciones estándar proporciona el intermedio amida de la estructura 12. Los dos grupos nitro de la estructura 12 se reducen en una condición de reducción típica tal como una hidrogenación catalizada por metal para dar el intermedio diamino y luego el intermedio deseado de la estructura 14. Alternativamente, los compuestos de la estructura 10 se pueden preparar a partir de derivados diamino de la estructura 15. La reacción de condensación de compuestos de la estructura 15 con compuestos de la estructura 13 en una condición oxidativa proporciona el intermedio de la estructura 16. Una reducción nitro de los intermedios 16 seguida de una reacción de formación de amida en condiciones similares descritas previamente generan los compuestos de la estructura 14.
- 10

Esquema IV



5 El proceso del Esquema IV describe la síntesis general de los compuestos de la fórmula IV. La reacción de
 10 acoplamiento de compuestos de la estructura 17 y compuestos de la estructura 18 en la condición estándar basada
 en la naturaleza de los sustituyentes L' y L'' proporciona intermedios de la estructura 19. La reacción de formación de
 amida de compuestos de las estructuras 20 y 21 e intermedios de la estructura 19 proporciona los productos de la
 estructura 22. De modo alternativo, especialmente para compuestos de la estructura 22 que tienen diferentes anillos
 o cadenas laterales, los compuestos de la estructura 22 pueden prepararse con una estrategia de acoplamiento
 diferente. Las reacciones de acoplamiento de amida entre compuestos de las estructuras 17 y 21 y entre compuestos
 de las estructuras 18 y 20 generan intermedios separados de las estructuras 23 y 24. Los intermedios de las estructuras
 23 y 24 se acoplan para formar compuestos finales de la estructura 22.

Esquema V



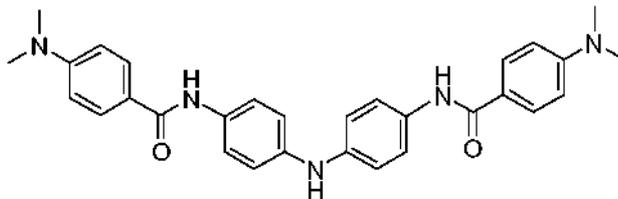
15 El proceso del Esquema V describe la síntesis general de los compuestos de la fórmula V. La reacción de acoplamiento
 general de los compuestos de las estructuras 25 y 26 proporciona los intermedios de la estructura 27. Una reducción
 del intermedio de la estructura 27 por un agente reductor tal como la hidrogenación catalizada por metal seguida de

una condensación oxidativa con compuestos de la estructura 28 da intermedios de la estructura 29. Los derivados ácidos de la estructura 29 se acoplan con compuestos de la estructura 30 para proporcionar los productos finales de la estructura 31. Alternativamente, los compuestos de la estructura 25 se pueden reducir y acoplar con aldehídos 28 para proporcionar derivados de imidazol bicíclicos de la estructura 32. La reacción de acoplamiento entre compuestos de las estructuras 32 y 26 proporciona los mismos intermedios de la estructura 29.

EJEMPLOS

EJEMPLO 261

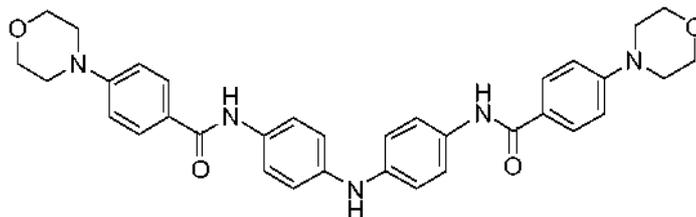
N,N'-(4,4'-Azandiilbis(4,1-fenilén))bis(4-(dimetilamino)benzamida) (Compuesto **361**)



El Compuesto **361** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina y 4-dimetilaminobenzoato. $[M+H]^+$ calc. para $C_{30}H_{31}N_5O_2$: 494,25; experimental: 494,04.

EJEMPLO 263

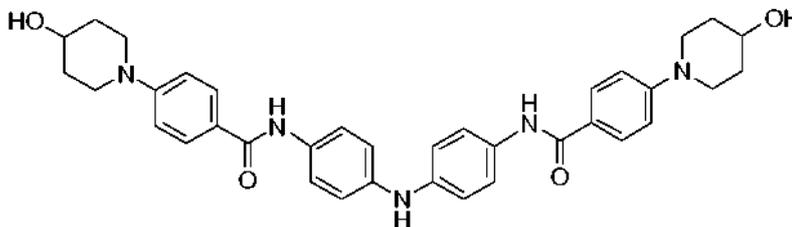
N,N'-(4,4'-Azandiilbis(4,1-fenilén))bis(4-morfolinobenzamida) (Compuesto **363**)



El Compuesto **363** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina y 4-morfolinobenzoato. $[M+H]^+$ calc. para $C_{34}H_{35}N_5O_4$: 578,27; experimental: 578,11.

EJEMPLO 264

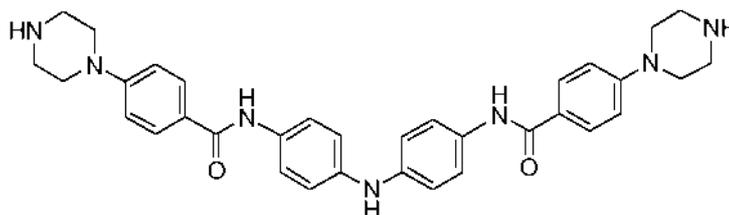
N,N'-(4,4'-Azandiilbis(4,1-fenilén))bis(4-(4-hidroxipiperidino)benzamida) (Compuesto **364**)



El Compuesto **364** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina y 4-(4-hidroxipiperidinobenzoato). 1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.75 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 9$ Hz, 4H), 7.57 (d, $J = 9$ Hz, 4H), 6.98 (t, $J = 9$ Hz, 8H), 4.71 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 3.67 (m, 8H), 2.98 (dt, $J = 3, 10$ Hz, 2H), 1.80 (m, 4H), 1.43 (m, 4H).

EJEMPLO 265

N,N'-(4,4'-Azandiilbis(4,1-fenilén))bis(4-piperazinobenzamida) (Compuesto **365**)

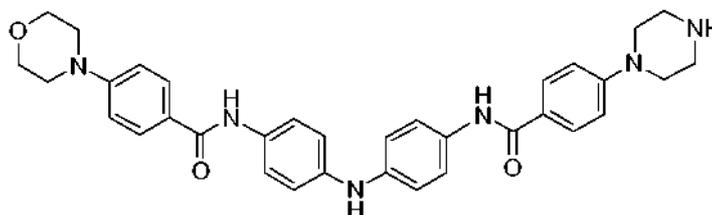


El Compuesto **365** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina y 4-piperazinobenzoato. $[M+H]^+$ calc. para $C_{34}H_{38}N_7O_2$: 576.31; experimental: 576.17.

5

EJEMPLO 266

4-morfolino-*N*-(4-(4-(4-(piperazin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)benzamida (Compuesto **366**)

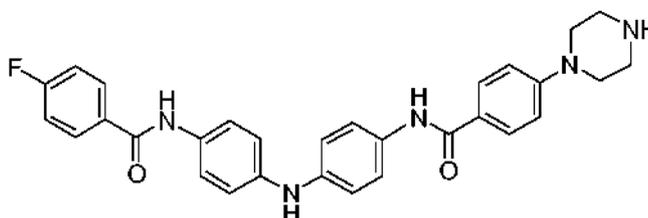


10

El Compuesto **366** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina y 4-morfolinobenzoato. $[M+H]^+$ calc. para $C_{34}H_{36}N_6O_3$: 577.21; experimental: 577.16.

EJEMPLO 267

4-Fluoro-*N*-(4-(4-(4-(piperazinobenzamido)fenil)amino)fenil)benzamida (Compuesto **367**)



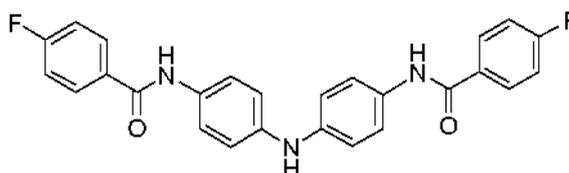
20

El Compuesto **367** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina y 4-piperazinobenzoato. $[M+H]^+$ calc. para $C_{30}H_{29}FN_5O_2$: 510,23; experimental: 510,06.

EJEMPLO 268

25

N,N'-(4,4'-Azandiilbis(4,1-fenilen))bis(4-fluorobenzamida) (Compuesto **368**)



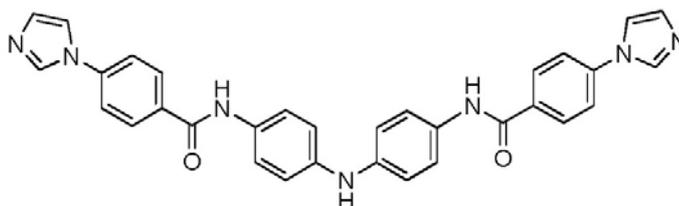
30

El Compuesto **368** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina y 4-fluorobenzoato. $[M+H]^+$ calc. para $C_{26}H_{19}F_2N_3O_2$: 444.14; experimental: 443.86.

EJEMPLO 465

35

N,N'-(4,4'-Azandiilbis(4,1-fenilen))bis(4-(1*H*-imidazol-1-il)benzamida) (Compuesto **565**)

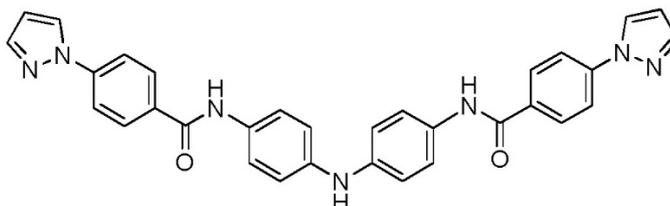


El Compuesto **565** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina y 4-(imidazol-1-il)benzoato. $[M+H]^+$ calc. para $C_{32}H_{25}N_7O_2$: 540,21; experimental: 539.97.

5

EJEMPLO 467

N,N'-(4,4'-Azandiilbis(4,1-fenilen))bis(4-(1*H*-pirazol-1-il)benzamida) (Compuesto **567**)



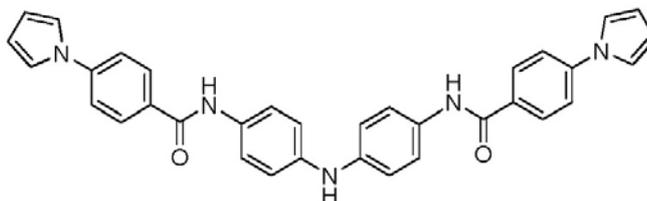
10

El Compuesto **567** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina y 4-(pirazol-1-il)benzoato. $[M+H]^+$ calc. para $C_{32}H_{25}N_7O_2$: 540,21; experimental: 539.97.

15

EJEMPLO 468

N,N'-(4,4'-Azandiilbis(4,1-fenilen))bis(4-(1*H*-pirrol-1-il)benzamida) (Compuesto **568**)



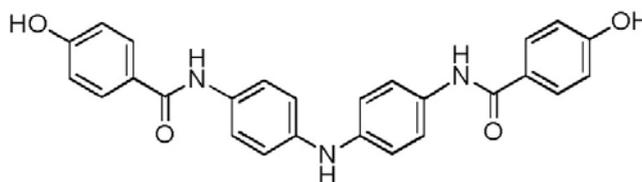
20

El Compuesto **568** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina y 4-(pirrol-1-il)benzoato. $[M+H]^+$ calc. para $C_{34}H_{27}N_5O_2$: 538,22; experimental: 538,09.

EJEMPLO 469

25

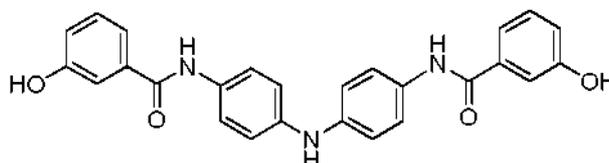
N,N'-(4,4'-Azandiilbis(4,1-fenilen))bis(4-hidroxibenzamida) (Compuesto **569**)



30

EJEMPLO 470

N,N'-(4,4'-Azandiilbis(4,1-fenilen))bis(3-hidroxibenzamida) (Compuesto **569**)



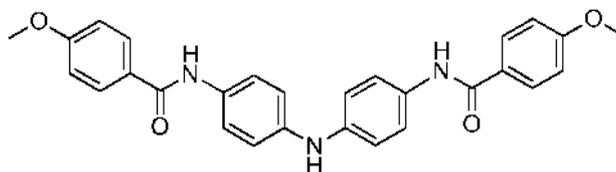
35

El Compuesto **570** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-

diaminodifenilamina y 3-hidroxibenzoato. $[M+H]^+$ calc. para $C_{26}H_{21}N_3O_4$: 440.15; experimental: 493.94.

EJEMPLO 471

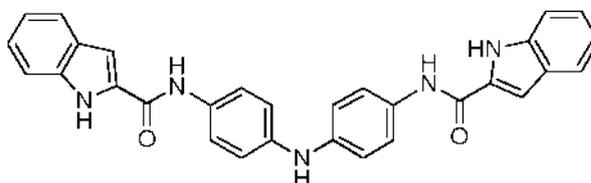
5 N,N' -(4,4'-Azandiilbis(4,1-fenilen))bis(4-metoxibenzamida) (Compuesto **571**)



10 El Compuesto **571** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina y 4-metoxibenzoato. $[M+H]^+$ calc. para $C_{28}H_{25}N_3O_4$: 468.18; experimental: 468.01.

EJEMPLO 472

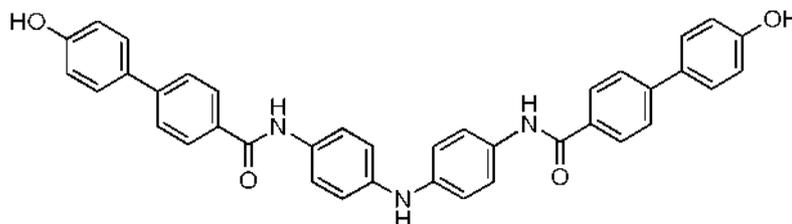
15 N,N' -(4,4'-Azandiilbis(4,1-fenilen))bis(1H-indol-2-carboxamida) (Compuesto **572**)



20 El Compuesto **572** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina y ácido indol-2-carboxílico. $[M+H]$ calc. para $C_{30}H_{23}N_5O_2$: 486.19; experimental: 486.10.

EJEMPLO 473

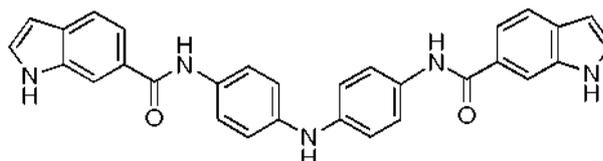
N,N' -(4,4'-Azandiilbis(4,1-fenilen))bis(4-(4-hidroxifenil)benzamida) (Compuesto **573**)



25 El Compuesto **573** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina y 4-(4-hidroxifenil)benzoato. $[M+H]$ calc. para $C_{38}H_{29}N_3O_4$: 592.22; experimental: 592.12.

EJEMPLO 475

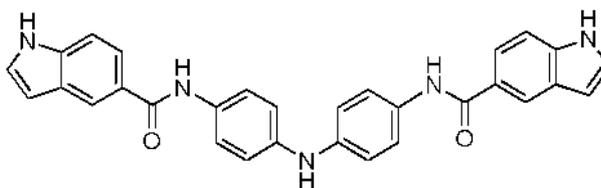
30 N,N' -(4,4'-Azandiilbis(4,1-fenilen))bis(1H-indol-6-carboxamida) (Compuesto **575**)



35 El Compuesto **575** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina y ácido indol-6-carboxílico. $[M+H]$ calc. para $C_{30}H_{23}N_5O_2$: 486.19; experimental: 486.03.

EJEMPLO 476

40 N,N' -(4,4'-Azandiilbis(4,1-fenilen))bis(1H-indol-5-carboxamida) (Compuesto **576**)

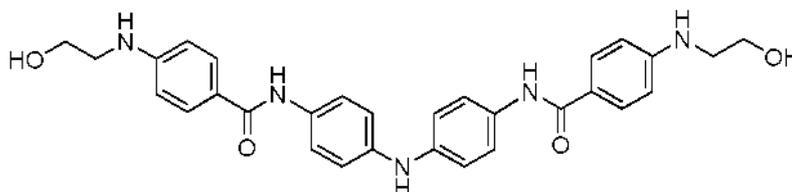


El Compuesto **576** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina y ácido indol-5-carboxílico. [M+H calc. para C₃₀H₂₃N₅O₂: 486,19; experimental: 486,03.

5

EJEMPLO 477

N,N'-(4,4'-Azandiilbis(4,1-fenil))bis(4-(2-hidroxi-etil-amino)benzamida) (Compuesto **577**)

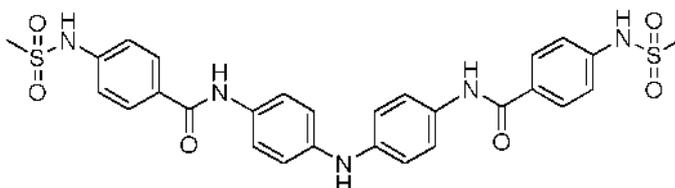


10

El Compuesto **577** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina y 4-(2-hidroxi-etil-amino)benzoato. [M+H calc. para C₃₀H₃₂N₅O₄: 526,25; experimental: 526,08.

15 EJEMPLO 478

N,N'-(4,4'-Azandiilbis(4,1-fenil))bis(4-metansulfonamidobenzamida) (Compuesto **578**)



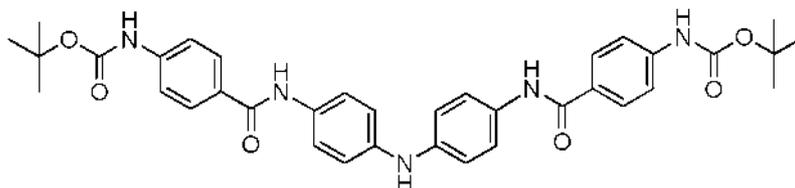
20

El Compuesto **578** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina y 4-metansulfonamidobenzoato. [M+H calc. para C₂₈H₂₇N₅O₆S₂: 594,14; experimental: 594,00.

EJEMPLO 479

25

N,N'-(4,4'-Azandiilbis(4,1-fenil))bis(4-terc-butiloxicarboxamidobenzamida) (Compuesto **579**)

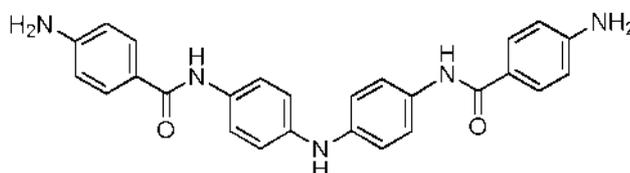


30

El Compuesto **579** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina y 4-terc-butiloxicarboxamidobenzoato. [M+H calc. para C₃₆H₃₉N₅O₆: 638,29; experimental: 638,20.

EJEMPLO 480

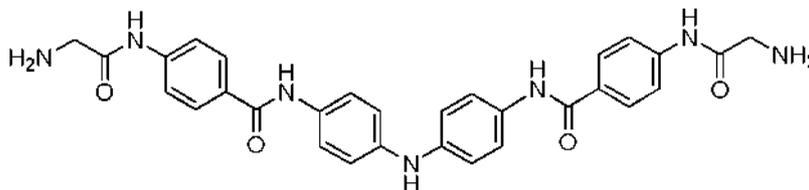
35 *N,N'*-(4,4'-Azandiilbis(4,1-fenil))bis(4-aminobenzamida) (Compuesto **580**)



El Compuesto **580** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina y 4-aminobenzoato. [M+H calc. para $C_{26}H_{23}N_5O_2$: 438.19; experimental: 438.05.

5 EJEMPLO 481

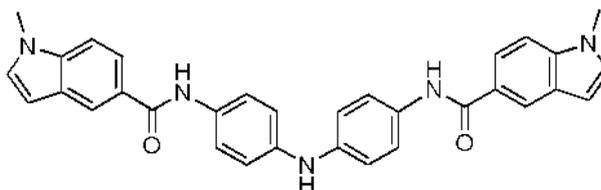
N,N'-(4,4'-Azandiilbis(4,1-fenilen))bis(4-(2-aminoacetamidobenzamida) (Compuesto **581**)



10 El Compuesto **581** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina y 4-(2-aminoacetamido)benzoato. [M+H calc. para $C_{30}H_{29}N_7O_4$: 552.23; experimental: 552.12.

15 EJEMPLO 482

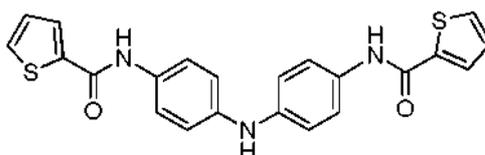
N,N'-(4,4'-Azandiilbis(4,1-fenilen))bis(1-metil-1*H*-indol-5-carboxamida) (Compuesto **582**)



20 El Compuesto **582** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina y ácido 1-metilindol-5-carboxílico. [M+H calc. para $C_{32}H_{27}N_5O_2$: 514,22; experimental: 514,11.

EJEMPLO 483

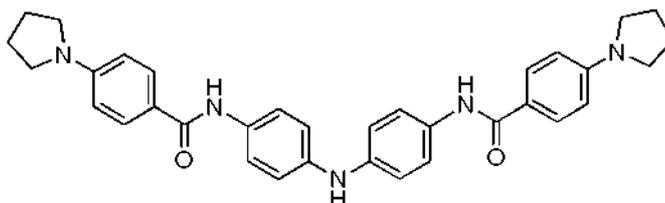
25 *N,N'*-(4,4'-Azandiilbis(4,1-fenilen))bis(tiofen-2-carboxamida) (Compuesto **583**)



30 El Compuesto **583** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina y ácido tiofen-2-carboxílico. [M+H calc. para $C_{22}H_{17}N_3O_2S_2$: 420.08; experimental: 419.91.

EJEMPLO 484

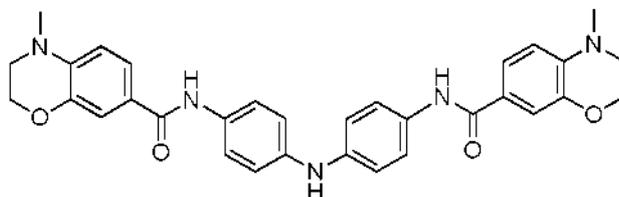
35 *N,N'*-(4,4'-Azandiilbis(4,1-fenilen))bis(4-pirrolidinbenzamida) (Compuesto **584**)



40 El Compuesto **584** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina y 4-pirrolidinbenzoato. [M+H calc. para $C_{34}H_{35}N_5O_2$: 546,28; experimental: 546,07.

EJEMPLO 487

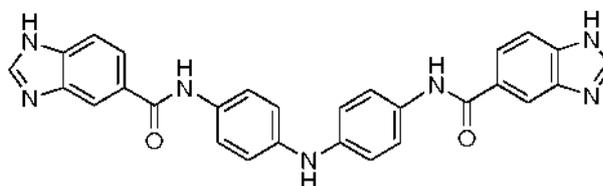
N,N'-(4,4'-Azandiilbis(4,1-fenilen))bis(1-metil-1,4-benzoxazin-6-carboxamida) (Compuesto **587**)



5 El Compuesto **587** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina y ácido 1-metil-1,4-benzoxazin-6-carboxílico. [M+H calc. para $C_{32}H_{31}N_5O_4$: 550.24; experimental: 550.05.

EJEMPLO 490

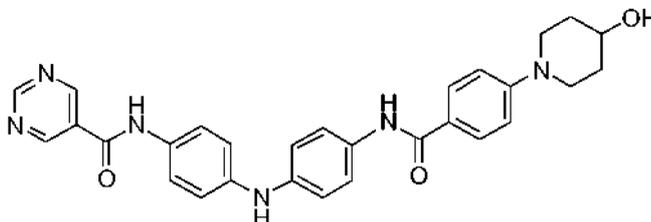
10 *N,N'*-(4,4'-Azandiilbis(4,1-fenilen))bis(1*H*-bencimidazol-5-carboxamida) (Compuesto **590**)



15 El Compuesto **590** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina y ácido bencimidazol-5-carboxílico. [M+H calc. para $C_{28}H_{21}N_7O_2$: 488.18; experimental: 488.02.

Ejemplo 639

20 *N*-(4-((4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)pirimidin-5-carboxamida (Compuesto **739**)



25 El Compuesto **739** se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Esquema IV. Preparación de *N*-(4-nitrofenil)bencen-1,4-diamina: Bencen-1,4-diamina (5.4 g, 50 mmol) y 1-fluoro-4-nitrobenceno (5,3 mL, 50 mmol) se disolvieron en 75 mL de dimetilsulfóxido y se añadió carbonato de potasio (13,8 g, 100 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite a 90 °C y se agitó durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió a 250 mL de agua en una corriente lenta y se agitó hasta precipitar un sólido. La mezcla de reacción se filtró y el sólido marrón oscuro resultante se lavó con mucha agua. La cromatografía flash en columna de gel de sílice eluida con el 20% al 40% de acetato de etilo en hexanos dio el compuesto del título (6.1 g, 53% de rendimiento).

35 Preparación de 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-*N*-(4-((4-nitrofenil)amino)fenil)-benzamida: *N*-(4-nitrofenil)bencen-1,4-diamina (1,15 g, 5,0 mmol) y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico (1.2 g, 5.5 mmol) se disolvieron en 20 mL de piridina y se añadió EDCI (1,2 g, 6,0 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante la noche. Se añadió agua (80 mL) y la mezcla se agitó durante 15 minutos extra hasta que se precipitó un sólido. La mezcla de reacción se filtró y el sólido resultante de color rojo se lavó con agua, acetato de etilo y hexanos, luego se secó para dar el compuesto del título (1,6 g, 80% de rendimiento). Este compuesto se usó para la siguiente etapa sin ulterior purificación.

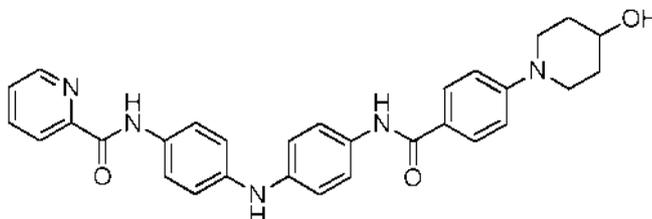
40 Preparación del Compuesto **739**: 4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)-*N*-(4-((4-nitrofenil)amino)fenil)benzamida (1,8 g, 4,2 mmol) se hidrogenó usando hidróxido de paladio (1,6 g) en etanol absoluto (75 mL). La mezcla de reacción se agitó bajo balón de gas hidrógeno durante la noche. Se filtró a través de celite y se evaporó hasta sequedad para dar ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-*N*-(4-((4-nitrofenil)amino)fenil)benzamida 98% puro (1,6 g, 95% de rendimiento). Parte del producto (22 mg, 0,05 mmol) y ácido pirimidin-4-carboxílico (8 mg, 0,06 mmoles) se disolvieron en 1 mL de piridina y EDCI se añadió (19 mg, 0,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante la noche. Se añadió agua (5 mL) y la mezcla se agitó durante 15 minutos extra hasta que se precipitó un sólido. La mezcla de reacción se filtró y el sólido resultante de color rojo se lavó con agua, acetato de etilo, hexanos

y luego se secó para dar el compuesto crudo **739** (20 mg 78% de rendimiento). Se llevó a cabo una ulterior purificación usando HPLC preparativa para la muestra final. [M+H calc. para $C_{29}H_{28}N_6O_3$: 509,22; experimental: 508,98.

Ejemplo 640

5

N-(4-((4-(4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)nicotinamida (Compuesto **740**)

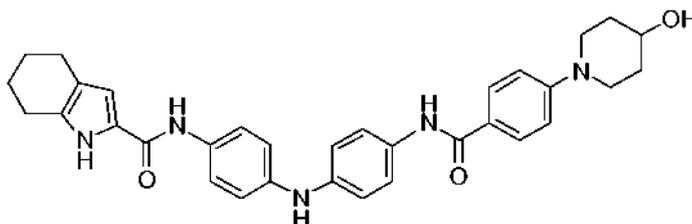


10 El Compuesto **740** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido nicotínico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para $C_{30}H_{29}N_5O_3$: 508,23; experimental: 507,97.

Ejemplo 641

15

N-(4-((4-(4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-2-carboxamida (Compuesto **741**)

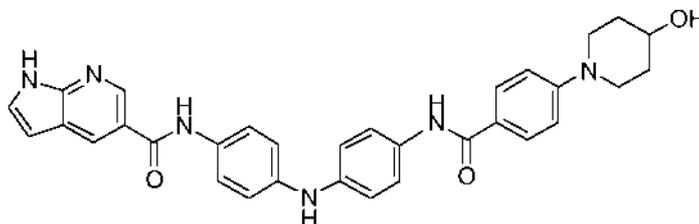


20 El Compuesto **741** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-2-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para $C_{33}H_{35}N_5O_3$: 550,27; experimental: 550,09.

Ejemplo 642

25

N-(4-((4-(4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carboxamida (Compuesto **742**)

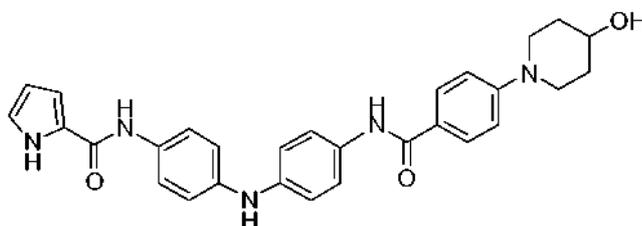


30 El Compuesto **742** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para $C_{32}H_{30}N_6O_3$: 547,24; experimental: 547,12.

35

Ejemplo 643

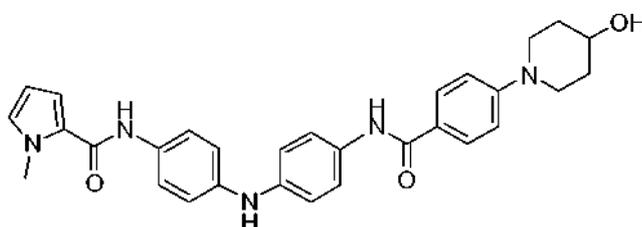
N-(4-((4-(4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (Compuesto **743**)



El Compuesto **743** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 1*H*-pirrol-2-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₂₉H₂₉N₅O₃: 496,23; experimental: 496,02.

Ejemplo 644

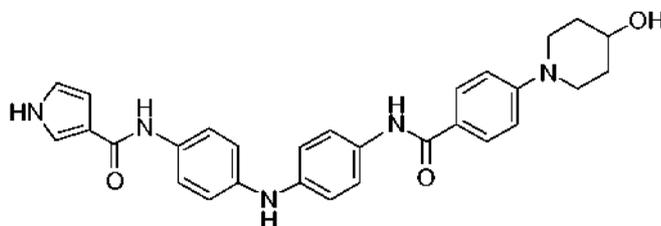
N-(4-((4-(4-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-metil-1*H* pirrol-2-carboxamida (Compuesto **744**)



El Compuesto **744** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 1-metilpirrol-2-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₀H₃₁N₅O₃: 510,24; experimental: 519,99.

Ejemplo 646

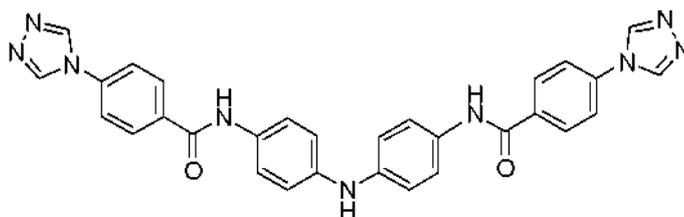
N-(4-((4-(4-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida (Compuesto **746**)



El Compuesto **746** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 1*H*-pirrol-3-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₂₉H₂₉N₅O₃: 496,23; experimental: 496,02.

Ejemplo 647

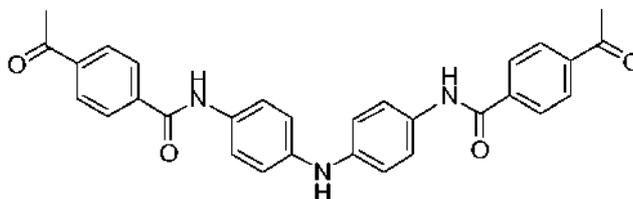
N,N'-(Azandiilbis(4,1-fenilen))bis(4-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)benzamida) (Compuesto **747**)



El Compuesto **747** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina y ácido 4-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₀H₂₃N₉O₂: 542,20; experimental: 541,99.

Ejemplo 648

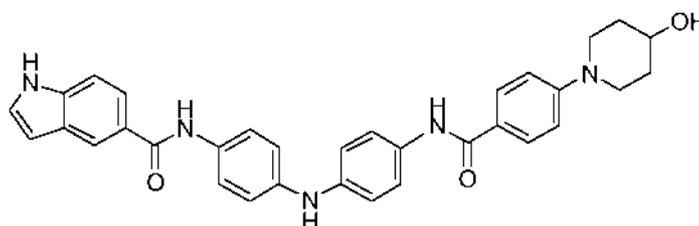
N,N'-(Azandiilbis(4,1-fenilen))bis(4-acetilbenzamida) (Compuesto **748**)



- 5 El Compuesto **748** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina y ácido 4-acetilbenzoico. [M+H calc. para C₃₀H₂₅N₃O₄: 492,18; experimental: 492,00.

Ejemplo 650

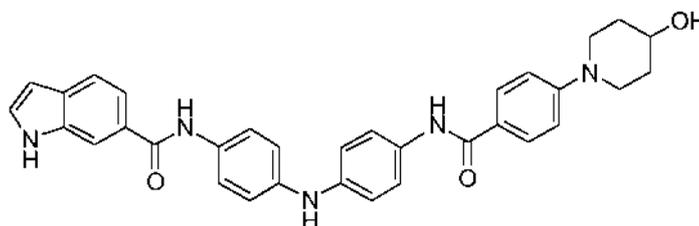
- 10 *N*-(4-((4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1*H*-indol-5-carboxamida (Compuesto **750**)



- 15 El Compuesto **750** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 1*H*-indol-5-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₃H₃₁N₅O₃: 546,24; experimental: 546,04.

Ejemplo 651

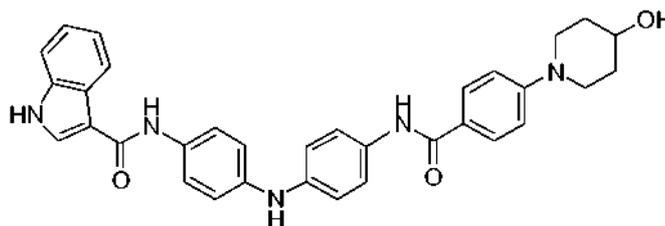
- 20 *N*-(4-((4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1*H*-indol-6-carboxamida (Compuesto **751**)



- 25 El Compuesto **751** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 1*H*-indol-6-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₃H₃₁N₅O₃: 546,24; experimental: 546,11.

Ejemplo 652

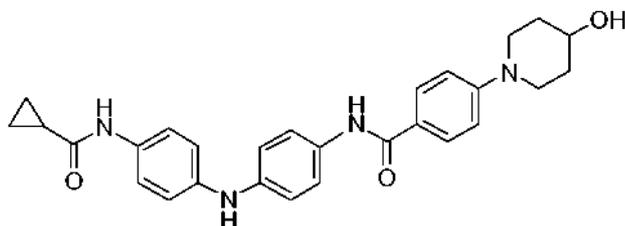
- 30 *N*-(4-((4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1*H*-indol-3-carboxamida (Compuesto **752**)



- 35 El Compuesto **752** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 1*H*-indol-3-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₃H₃₁N₅O₃: 546,24; experimental: 545,97.

Ejemplo 653

N-(4-((4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)ciclopropancarboxamida (Compuesto **753**)

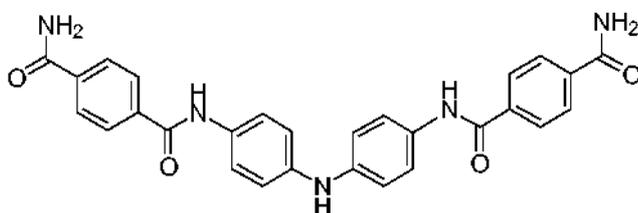


- 5 El Compuesto **753** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido ciclopropancarboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₂₈H₃₀N₄O₃: 471,23; experimental: 471,05.

Ejemplo 654

10

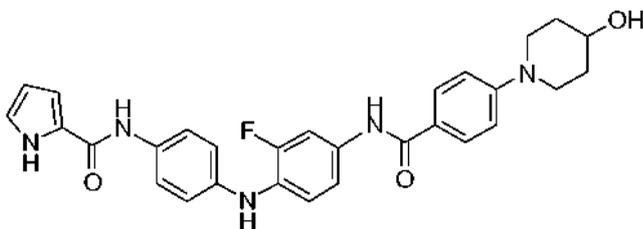
*N*¹,*N*^{1'}-(Azandiilbis(4,1-fenil))ditereftalamida (Compuesto **754**)



- 15 El Compuesto **754** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina y ácido 4-carbamoilbenzoico. [M+H calc. para C₂₈H₂₃N₅O₄: 494,18; experimental: 494,00.

Ejemplo 655

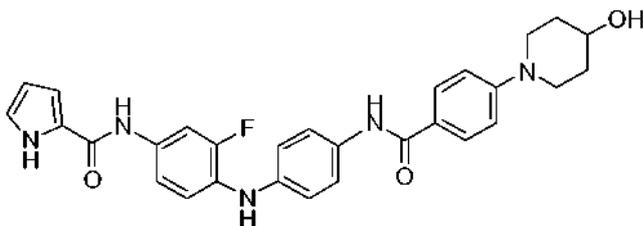
- 20 *N*-(4-((2-Fluoro-4-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (Compuesto **755**)



- 25 El Compuesto **755** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N*¹-(4-aminofenil)-2-fluorobencen-1,4-diamina, ácido 1*H*-pirrol-2-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₂₉H₂₈FN₅O₃: 514,22; experimental: 513,98.

Ejemplo 656

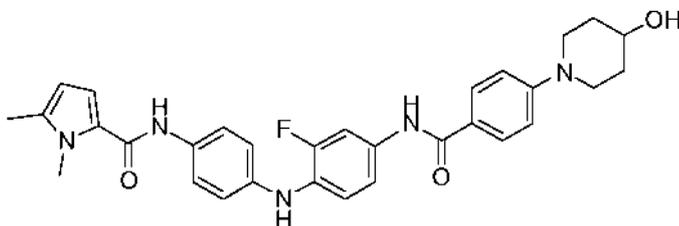
- 30 *N*-(3-Fluoro-4-((4-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (Compuesto **756**)



- 35 El Compuesto **756** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N*¹-(4-aminofenil)-2-fluorobencen-1,4-diamina, ácido 1*H*-pirrol-2-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₂₉H₂₈FN₅O₃: 514,22; experimental: 513,98.

Ejemplo 657

N-(4-((2-Fluoro-4-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (Compuesto **757**)



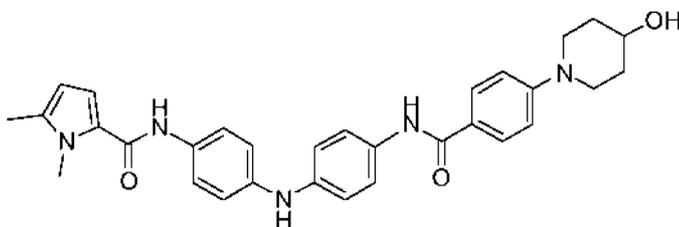
5

El Compuesto **757** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N*'-(4-aminofenil)-2-fluorobencen-1,4-diamina, ácido 1,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H] calc. para C₃₁H₃₂FN₅O₃: 542,25; experimental: 542,06.

10

Ejemplo 658

N-(4-(4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (Compuesto **758**)



15

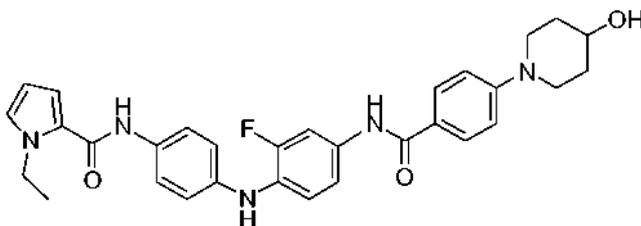
El Compuesto **758** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 1,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H] calc. para C₃₁H₃₃N₅O₃: 524,26; experimental: 524,03.

20

Ejemplo 659

N-(4-((2-Fluoro-4-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-etil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (Compuesto **759**)

25



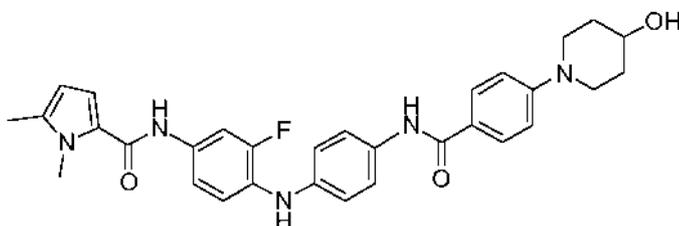
30

El Compuesto **759** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N*'-(4-aminofenil)-2-fluorobencen-1,4-diamina, ácido 1-etil-1*H*-pirrol-2-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H] calc. para C₃₁H₃₂FN₅O₃: 524,25; experimental: 542,06.

Ejemplo 660

N-(3-Fluoro-4-((4-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (Compuesto **760**)

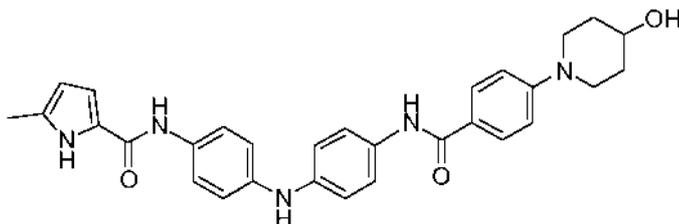
35



El Compuesto **760** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N*'-(4-aminofenil)-2-fluorobencen-1,4-diamina, ácido 1,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₁H₃₂FN₅O₃: 542,25; experimental: 542,06.

Ejemplo 661

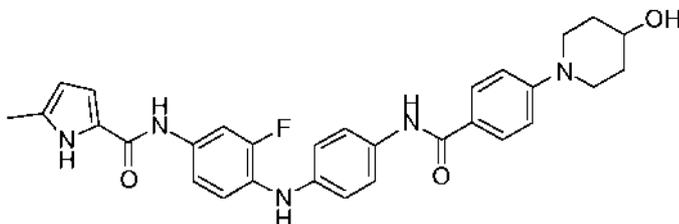
N-(4-((4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (Compuesto **761**)



El Compuesto **761** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. ¹H RMN (400 MHz, Acetona-*d*₆) δ 10.54 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.07 (dd, *J* = 3.0, 9.0 Hz, 4H), 7.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.84 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H), 5.89 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.08 (ddd, *J* = 3.0, 3.2, 11 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.94 (m, 2H), 1.60 (m, 2H).

Ejemplo 662

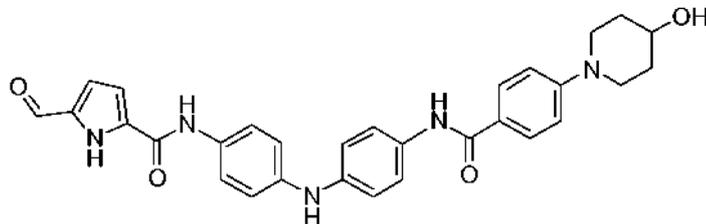
N-(3-Fluoro-4-((4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (Compuesto **762**)



El Compuesto **762** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N*'-(4-aminofenil)-2-fluorobencen-1,4-diamina, ácido 5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₀H₃₀FN₅O₃: 528,23; experimental: 528,02.

Ejemplo 663

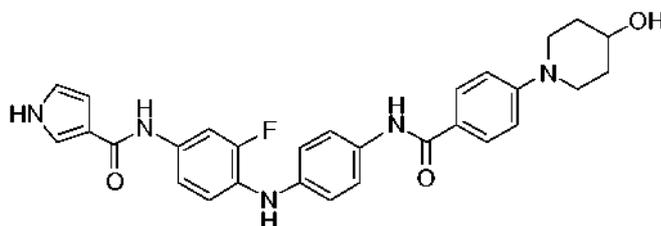
5-Formil-*N*-(4-((4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (Compuesto **763**)



El Compuesto **763** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 5-formil-1*H*-pirrol-2-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₀H₂₉N₅O₄: 524,11; experimental: 524,03.

Ejemplo 664

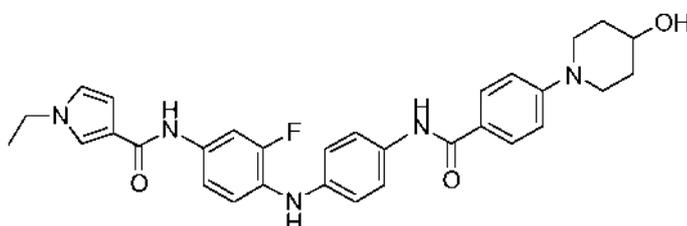
N-(3-Fluoro-4-((4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida (Compuesto **764**)



5 El Compuesto **764** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N*'-(4-aminofenil)-2-fluorobencen-1,4-diamina, ácido 1H-pirrol-3-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para $C_{29}H_{28}FN_5O_3$: 514,22; experimental: 513,98.

Ejemplo 665

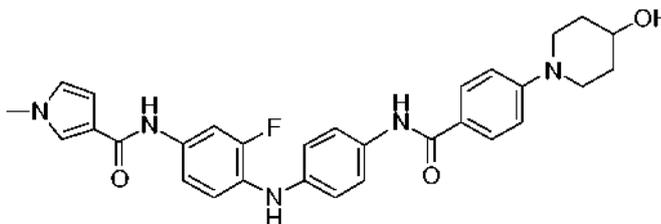
10 *N*-(3-Fluoro-4-((4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-etil-1H-pirrol-3-carboxamida (Compuesto **765**)



15 El Compuesto **765** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N*'-(4-aminofenil)-2-fluorobencen-1,4-diamina, ácido 1-etil-1H-pirrol-3-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para $C_{31}H_{32}FN_5O_3$: 542,25; experimental: 542,06.

Ejemplo 666

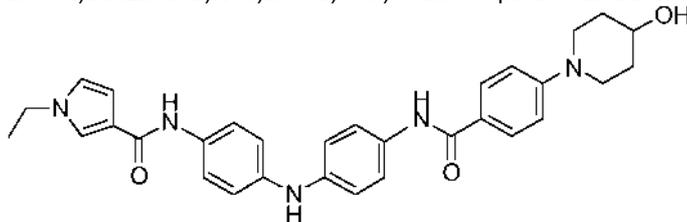
20 *N*-(3-Fluoro-4-((4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxamida (Compuesto **766**)



25 El Compuesto **766** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N*'-(4-aminofenil)-2-fluorobencen-1,4-diamina, ácido 1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para $C_{30}H_{30}FN_5O_3$: 528,23; experimental: 528,02.

Ejemplo 667

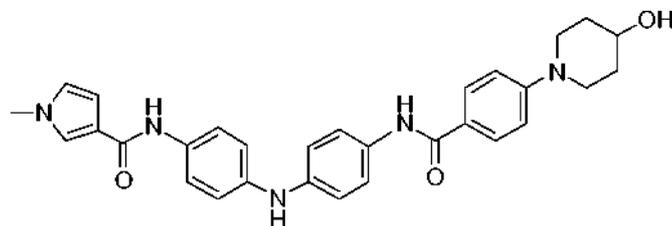
30 *N*-(4-((4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-etil-1H-pirrol-3-carboxamida (Compuesto **767**)



35 El Compuesto **767** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 1-etil-1H-pirrol-3-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para $C_{31}H_{33}N_5O_3$: 524,26; experimental: 524,03.

Ejemplo 668

N-(4-((4-(4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-carboxamida (Compuesto **768**)



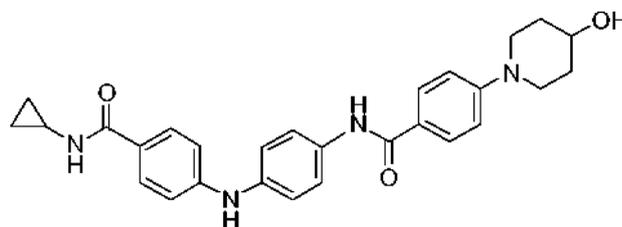
5

El Compuesto **768** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 1-metil-1*H*-pirrol-3-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₀H₃₁N₅O₃: 510,24; experimental: 509,99.

10

Ejemplo 669

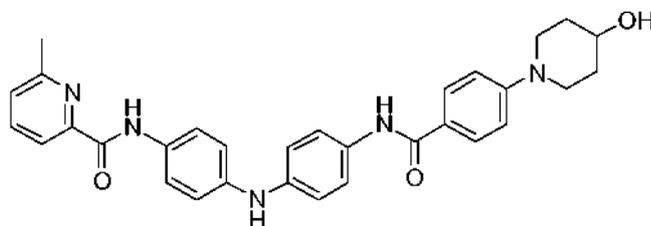
N-Ciclopropil-4-((4-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)benzamida (Compuesto **769**)



15

El Compuesto **769** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de ciclopropilamina, ácido 4-(4-aminofenilamino)benzoico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₂₈H₃₀N₄O₃: 471,23; experimental: 471,05.

20

Ejemplo 670

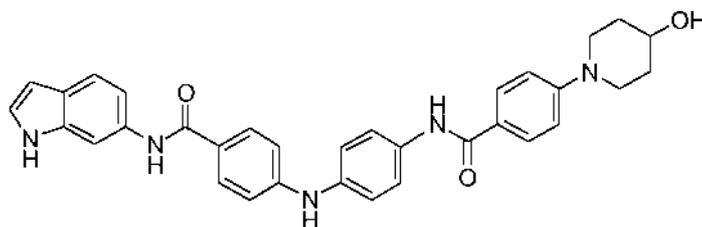
N-(4-((4-(4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-6-metilpicolinamida (Compuesto **770**)

El Compuesto **770** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 6-metilpicolínico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₁H₃₁N₅O₃: 522,24; experimental: 522,08.

30

Ejemplo 671

N-(4-((4-((1*H*-Indol-6-il)carbamoil)fenil)amino)fenil)-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamida (Compuesto **771**)



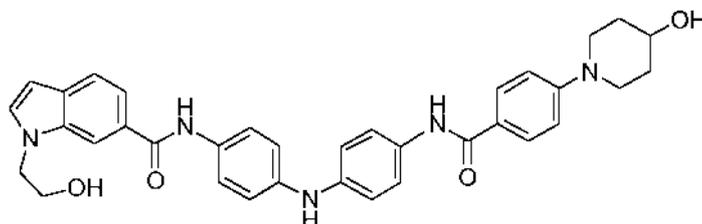
35

El Compuesto **771** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 6-aminoindol,

ácido 4-(4-aminofenilamino)benzoico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₃H₃₁N₅O₃: 546,24; experimental: 546,04.

Ejemplo 672

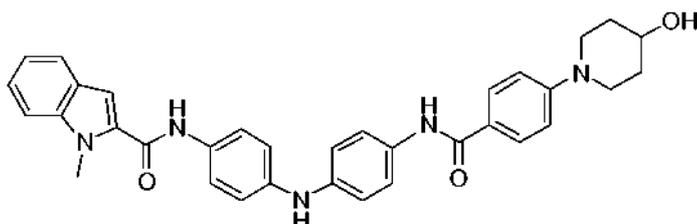
5 *N*-(4-((4-(4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-(2-hidroxi-etil)-1*H*-indol-6-carboxamida (Compuesto **772**)



10 El Compuesto **772** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 1-(2-hidroxi-etil)-1*H*-indol-6-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₅H₃₅N₅O₄: 590,27; experimental: 590,20.

15 Ejemplo 673

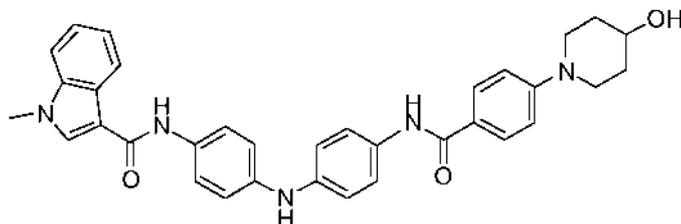
N-(4-((4-(4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxamida (Compuesto **773**)



20 El Compuesto **773** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₄H₃₃N₅O₃: 560,26; experimental: 560,02.

25 Ejemplo 674

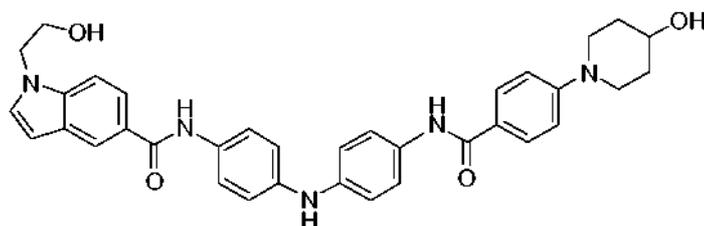
N-(4-((4-(4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-metil-1*H*-indol-3-carboxamida (Compuesto **774**)



30 El Compuesto **774** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 1-metil-1*H*-indol-3-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₄H₃₃N₅O₃: 560,26; experimental: 560,02.

35 Ejemplo 675

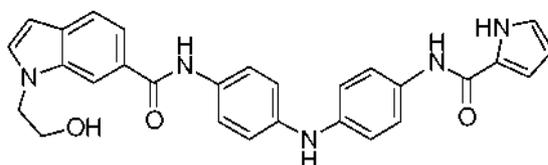
N-(4-((4-(4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-(2-hidroxi-etil)-1*H*-indol-5-carboxamida (Compuesto **775**)



El Compuesto **775** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 1-(2-hidroxi-etil)-1H-indol-5-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₅H₃₅N₅O₄: 590,27; experimental: 590,06.

Ejemplo 676

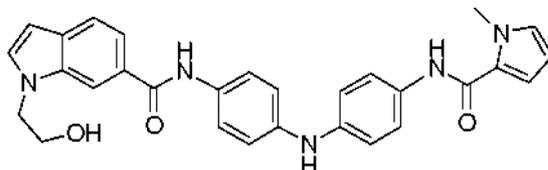
N-(4-((4-(1H-Pirrol-2-carboxamido)fenil)amino)fenil)-1-(2-hidroxi-etil)-1H-indol-6-carboxamida (Compuesto **776**)



El Compuesto **776** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 1-(2-hidroxi-etil)-1H-indol-6-carboxílico y 2-pirrolcarboxílico. [M+H calc. para C₂₈H₂₅N₅O₃: 480.20; experimental: 480.03.

Ejemplo 677

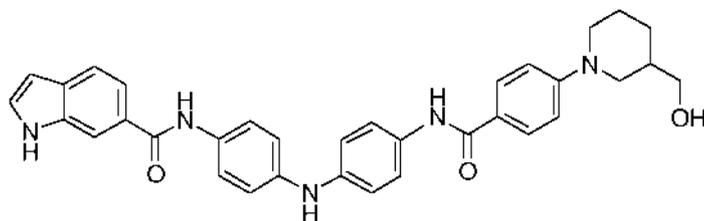
N-(4-((4-(1H-Pirrol-2-carboxamido)fenil)amino)fenil)-1-(2-hidroxi-etil)-1-metil-1H-indol-6-carboxamida (Compuesto **777**)



El Compuesto **777** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 1-(2-hidroxi-etil)-1H-indol-6-carboxílico y ácido 1-metil-2-pirrolcarboxílico. [M+H calc. para C₂₉H₂₇N₅O₃: 494,21; experimental: 494,06.

Ejemplo 678

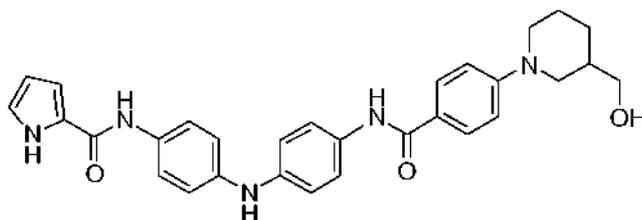
(±)-*N*-(4-((4-(4-(3-(Hidroxi-metil)piperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1H-indol-6-carboxamida (Compuesto **778**)



El Compuesto **778** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 1H-indol-6-carboxílico y ácido 4-(3-hidroxi-metil)piperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₄H₃₃N₅O₃: 560,26; experimental: 560,08.

Ejemplo 679

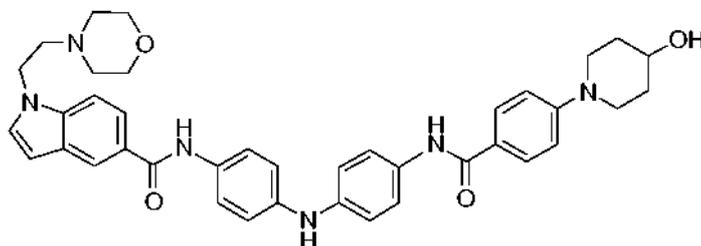
(6)-*N*-(4-((4-(4-(3-(Hidroxi-metil)piperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida (Compuesto **779**)



5 El Compuesto **779** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 1H-pirrol-2-carboxílico y ácido 4-(3-hidroximetilpiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para $C_{30}H_{31}N_5O_3$: 510,24; experimental: 509,99.

Ejemplo 680

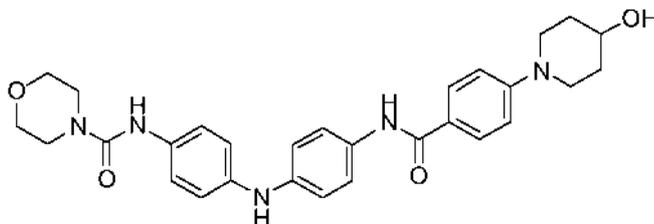
10 *N*-(4-((4-(4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-(2-morfolinoetil)-1H-indol-5-carboxamida (Compuesto **780**)



15 El Compuesto **780** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 1-(2-morfolinoetil)-1H-indol-5-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para $C_{39}H_{42}N_6O_4$: 659,33; experimental: 659,20.

Ejemplo 681

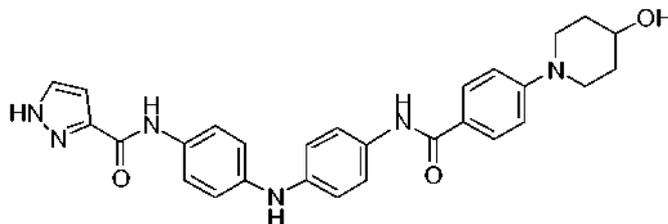
20 *N*-(4-((4-(4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)morfolin-4-carboxamida (Compuesto **781**)



25 El Compuesto **781** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, cloruro de 4-morfolinocarbonilo y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para $C_{29}H_{33}N_5O_4$: 516,25; experimental: 516,07.

Ejemplo 682

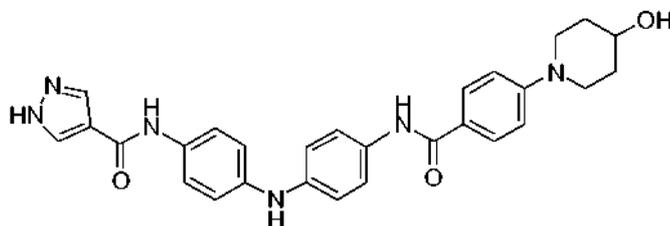
30 *N*-(4-((4-(4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto **782**)



35 El Compuesto **782** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 1H-pirazol-3-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para $C_{28}H_{28}N_6O_3$: 497,22; experimental: 496,97.

Ejemplo 683

N-(4-((4-(4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Compuesto **783**)



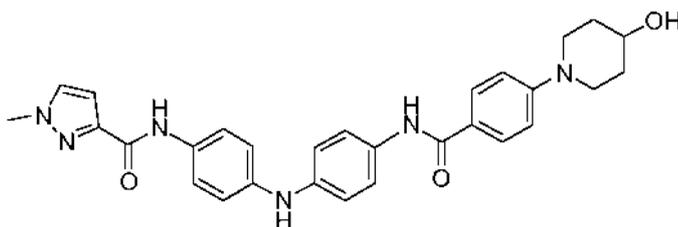
5

El Compuesto **783** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, 1*H*-pirazol-4-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₂₈H₂₈N₆O₃: 497,22; experimental: 496,97.

10

Ejemplo 684

N-(4-((4-(4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida (Compuesto **784**)



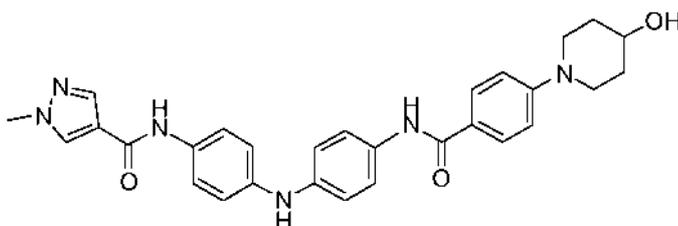
15

El Compuesto **784** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₂₉H₃₀N₆O₃: 511,24; experimental: 511,01.

20

Ejemplo 685

N-(4-((4-(4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Compuesto **785**)



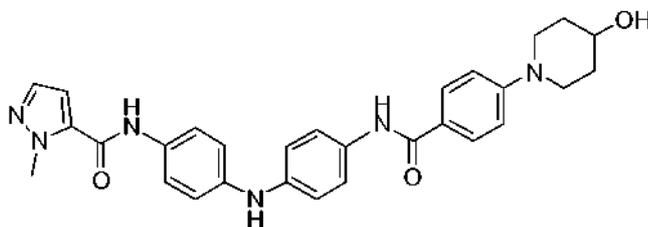
25

El Compuesto **785** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₂₉H₃₀N₆O₃: 511,24; experimental: 511,01.

30

Ejemplo 686

N-(4-((4-(4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida (Compuesto **786**)



35

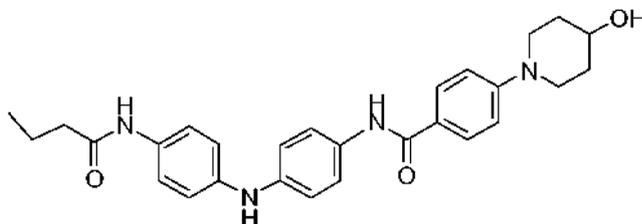
El Compuesto **786** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-

diaminodifenilamina, ácido 1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₂₉H₃₀N₆O₃: 511,24; experimental: 511,01.

Ejemplo 687

5

N-(4-((4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)butamida (Compuesto **787**)

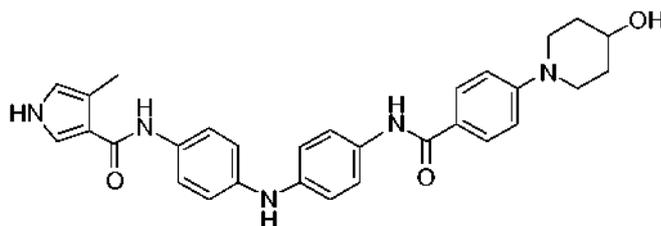


10 El Compuesto **787** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido butanoico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₂₈H₃₂N₄O₃: 473,25; experimental: 473,01.

Ejemplo 688

15

N-(4-((4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-4-metil-1*H*-pirrol-3-carboxamida (Compuesto **788**)

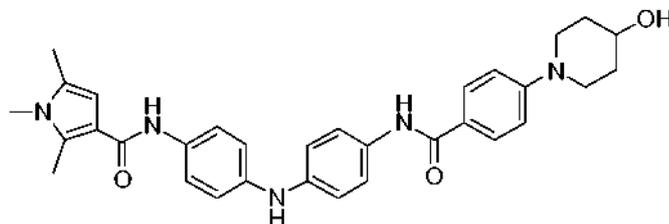


20 El Compuesto **788** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 4-metil-1*H*-pirrol-3-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₀H₃₁N₅O₃: 510,24; experimental: 509,99.

Ejemplo 689

25

N-(4-((4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1,2,5-trimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida (Compuesto **789**)



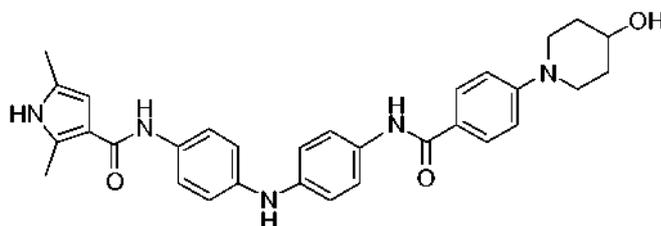
30

El Compuesto **789** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 1,2,5-trimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₂H₃₅N₅O₃: 538,27; experimental: 538,08.

Ejemplo 690

35

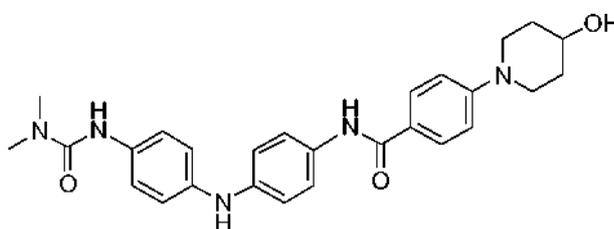
N-(4-((4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida (Compuesto **790**)



El Compuesto **790** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₁H₃₃N₅O₃: 524,26; experimental: 525,10.

Ejemplo 691

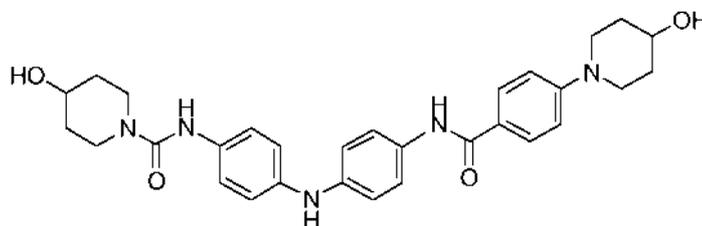
N-(4-((4-(3,3-Dimetilureido)fenil)amino)fenil)-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamida (Compuesto **791**)



El Compuesto **791** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido *N,N*-dimetilcloroformiato y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₂₇H₃₁N₅O₃: 474,24; experimental: 473,95.

Ejemplo 692

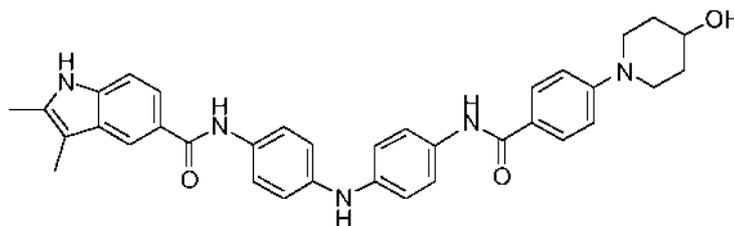
4-Hidroxi-*N*-(4-((4-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)piperidin-1-carboxamida (Compuesto **792**)



El Compuesto **792** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, cloruro de (4-hidroxipiperidin-1-il)carbonilo y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₀H₃₅N₅O₄: 530,28; experimental: 530,04.

Ejemplo 693

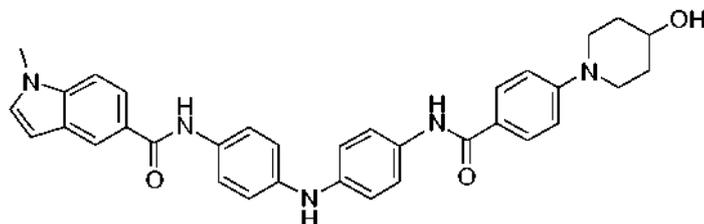
N-(4-((4-(4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-5-carboxamida (Compuesto **793**)



El Compuesto **793** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 2,3-dimetil-1*H*-indol-5-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₅H₃₅N₅O₃: 574,27; experimental: 574,06.

Ejemplo 694

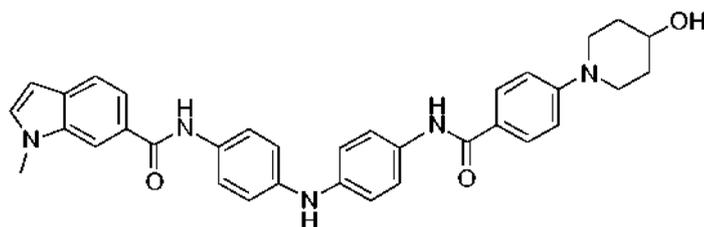
N-(4-((4-(4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxamida (Compuesto **794**)



5 El Compuesto **794** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₄H₃₃N₅O₃: 560,26; experimental: 560,02.

10 Ejemplo 695

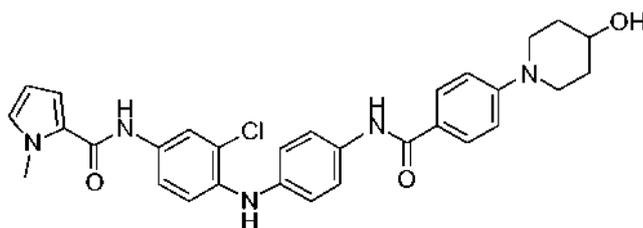
N-(4-((4-(4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-metil-1*H*-indol-6-carboxamida (Compuesto **795**)



15 El Compuesto **795** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 1-metil-1*H*-indol-6-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₄H₃₃N₅O₃: 560,26; experimental: 560,07.

20 Ejemplo 696

N-(3-Cloro-4-((4-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (Compuesto **796**)

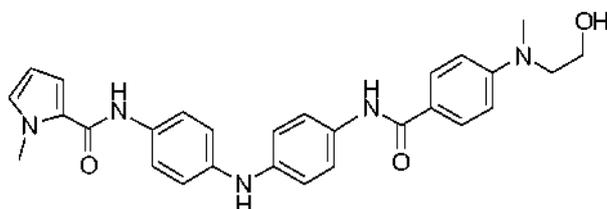


25 El Compuesto **796** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N*1-(4-aminofenil)-2-clorobencen-1,4-diamina, ácido 1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₀H₃₀ClN₅O₃: 544,20; experimental: 544,02.

30 Ejemplo 697

N-(4-((4-(4-((2-Hidroxietil)(metil)amino)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (Compuesto **797**)

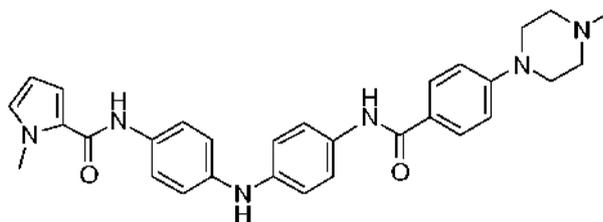
35 El Compuesto **797** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-



diaminodifenilamina, ácido 1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico y ácido (4-(2-hidroxi-etil)metilamino)benzoico. [M+H calc. para C₂₈H₂₉N₅O₃: 484,24; experimental: 484,01.

Ejemplo 698

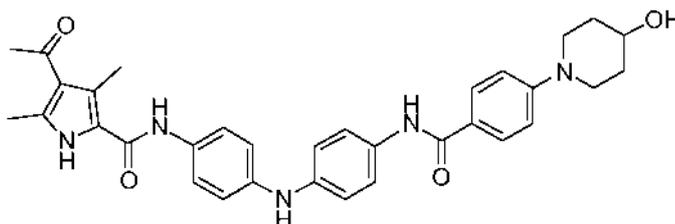
5 1-Metil-*N*-(4-((4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (Compuesto **798**)



10 El Compuesto **798** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico y ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₀H₃₂N₆O₂: 509,27; experimental: 509,05.

Ejemplo 699

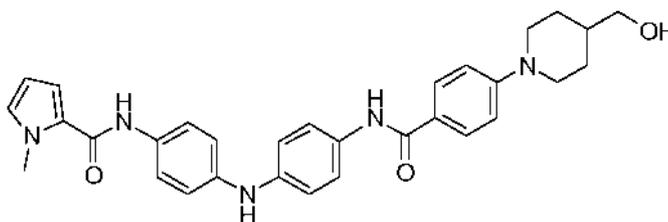
15 *N*-(4-((4-(4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-4-acetil-3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (Compuesto **799**)



20 El Compuesto **799** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 4-acetil-3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₃H₃₅N₅O₄: 566,27; experimental: 566,09.

Ejemplo 700

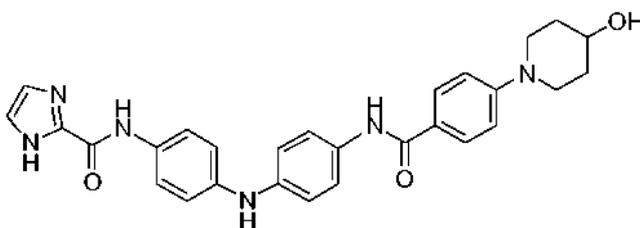
25 *N*-(4-((4-(4-(4-Hidroximetilpiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (Compuesto **800**)



30 El Compuesto **800** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico y ácido 4-(4-(4-hidroximetilpiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₁H₃₃N₅O₃: 524,26; experimental: 523,64.

Ejemplo 701

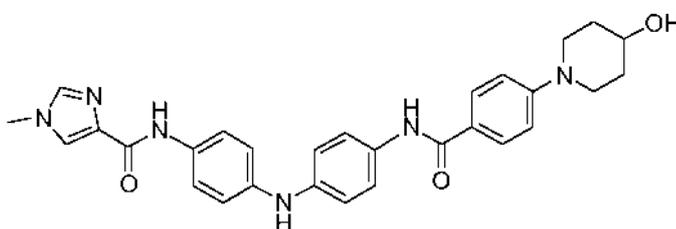
35 *N*-(4-((4-(4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1*H*-imidazol-2-carboxamida (Compuesto **801**)



El Compuesto **801** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 1H-imidazol-2-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₂₈H₂₈N₆O₃: 497,22; experimental: 496,97.

Ejemplo 702

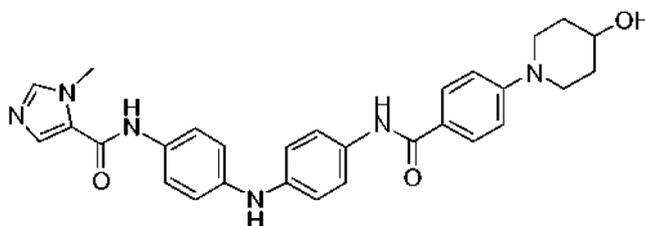
N-(4-((4-(4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida (Compuesto **802**)



El Compuesto **802** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₂₉H₃₀N₆O₃: 511,24; experimental: 511,01.

Ejemplo 703

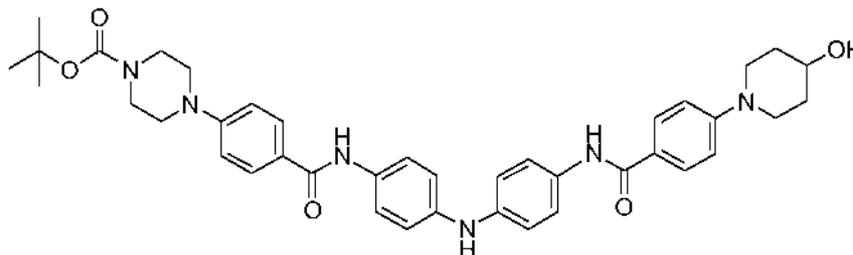
N-(4-((4-(4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamida (Compuesto **803**)



El Compuesto **803** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₂₉H₃₀N₆O₃: 511,24; experimental: 511,01.

Ejemplo 704

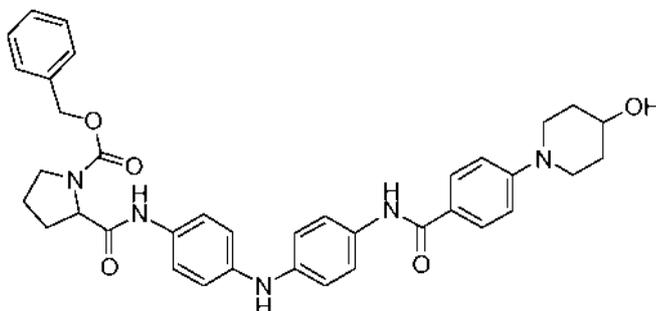
4-(4-((4-(4-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)carbamoil)fenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (Compuesto **804**)



El Compuesto **804** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 4-(4-f-BOC-piperazin-1-il)benzoico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₄₀H₄₆N₆O₅: 691,35; experimental: 691,23.

Ejemplo 705

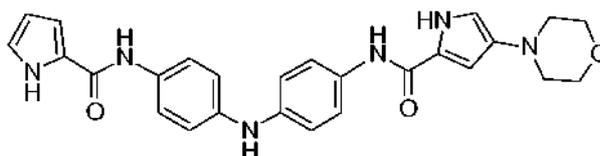
5 2-((4-((4-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de (±)-bencilo (Compuesto **805**)



10 El Compuesto **805** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 1-benciloxicarbamilpirrolidin-2-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₇H₃₉N₅O₅: 634,30; experimental: 634,15.

Ejemplo 706

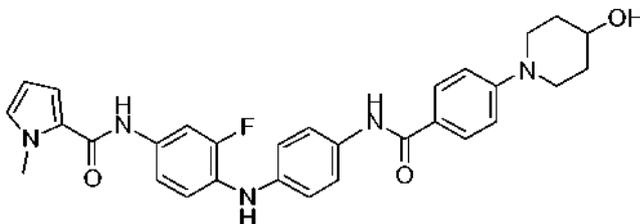
15 *N*-(4-((4-(1*H*-Pirrol-2-carboxamido)fenil)amino)fenil)-4-morfolino-1*H*-pirrol-2-carboxamida (Compuesto **806**)



20 El Compuesto **806** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 1*H*-pirrol-2-carboxílico y ácido 4-morfolino-1*H*-pirrol-2-carboxílico. ¹H RMN (400 MHz, Acetona-d₆) δ 10.75 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H), 7.04 (m, 5H), 6.67 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.04 (dq, *J* = 1.8, 7 Hz, 2H), 3.72 (m, 4H), 1.19 (dq, *J* = 1.8, 7 Hz, 4H).

Ejemplo 708

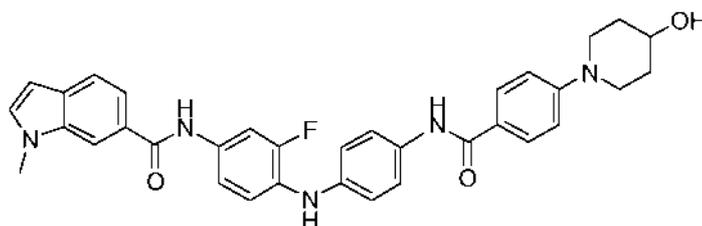
25 *N*-(3-Fluoro-4-((4-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (Compuesto **808**)



30 El Compuesto **808** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N*¹-(4-aminofenil)-2-fluorobenzen-1,4-diamina, ácido 1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₀H₃₀FN₅O₃: 528,23; experimental: 528,02.

Ejemplo 709

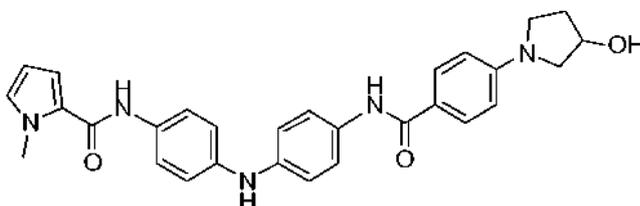
35 *N*-(3-Fluoro-4-((4-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-metil-1*H*-indol-6-carboxamida (Compuesto **809**)



El Compuesto **809** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N*'-(4-aminofenil)-2-fluorobencen-1,4-diamina, ácido 1-metil-1*H*-indol-6-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₄H₃₂FN₅O₃: 578,25; experimental: 578,04.

Ejemplo 710

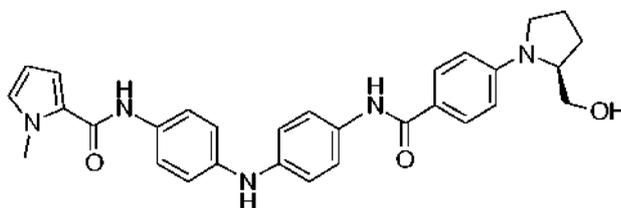
(±)-*N*-(4-((4-(4-(3-Hidroxipirrolidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (Compuesto **810**)



El Compuesto **810** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico y ácido 4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₂₉H₂₉N₅O₃: 496,23; experimental: 495,95.

Ejemplo 711

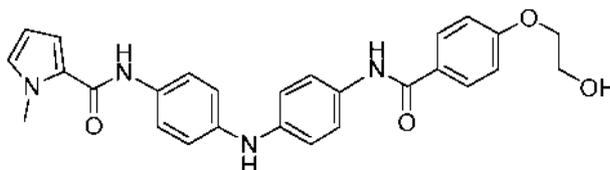
(*S*)-*N*-(4-((4-(4-(2-(Hidroximetil)pirrolidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (Compuesto **811**)



El Compuesto **811** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico y ácido (*S*)-4-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₀H₃₁N₅O₃: 510,24; experimental: 510,06.

Ejemplo 712

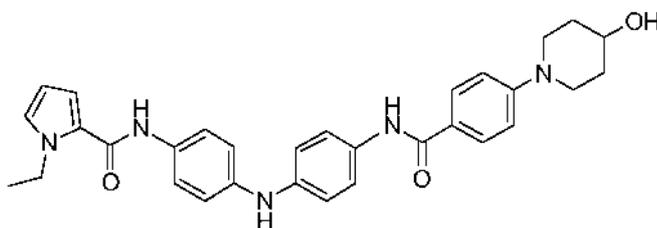
N-(4-((4-(4-(2-Hidroxietil)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (Compuesto **812**)



El Compuesto **812** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico y ácido 4-(2-hidroxietil)benzoico. [M+H calc. para C₂₇H₂₆N₄O₄: 471,20; experimental: 470,92.

Ejemplo 714

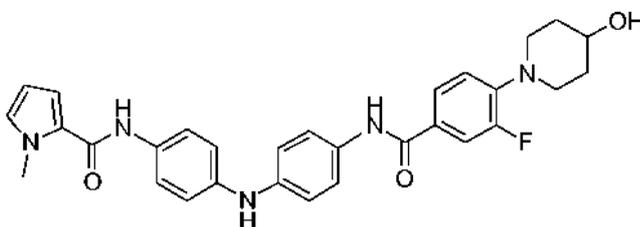
N-(4-((4-(4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-etil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (Compuesto **814**)



El Compuesto **814** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 1-etil-1H-pirrol-2-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para $C_{31}H_{33}N_5O_3$: 524,26; experimental: 524,03.

Ejemplo 715

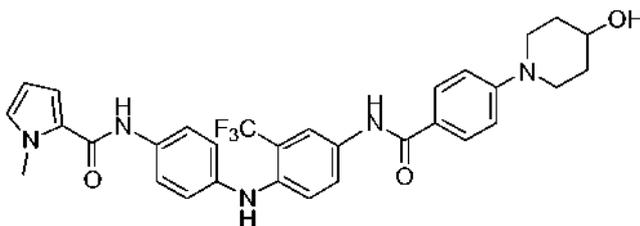
N-(4-((4-(3-Fluoro-4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida (Compuesto **815**)



El Compuesto **815** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico y ácido 3-fluoro-4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)benzoico. 1H RMN (400 MHz, Acetona- d_6) δ 9.25 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.75 (dd, $J = 1.9, 8.4$ Hz, 1H), 7.69 (m, 3H), 7.63 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.08 (m, 5H), 6.89 (m, 2H), 6.05 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.47 (m, 2H), 2.95 (ddd, $J = 3, 9.8, 12.4$ Hz, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.27 (m, 2H).

Ejemplo 716

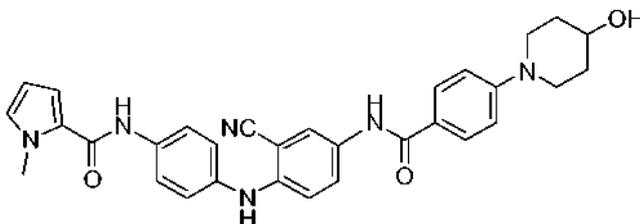
N-(4-((4-(4-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)benzamido)-2-(trifluorometil)fenil)amino)fenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida (Compuesto **816**)



El Compuesto **816** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N'*-(4-aminofenil)-2-trifluorometilbencen-1,4-diamina, ácido 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para $C_{31}H_{30}F_3N_5O_3$: 578,24; experimental: 578,04.

Ejemplo 717

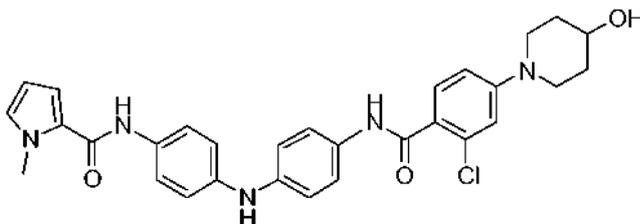
N-(4-((4-(4-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)benzamido)-2-(ciano)fenil)amino)fenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida (Compuesto **817**)



El Compuesto **817** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N*'-(4-aminofenil)-2-cianobencen-1,4-diamina, ácido 1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₁H₃₀N₆O₃: 535,25; experimental: 535,04.

5 Ejemplo 718

N-(4-((4-(2-Cloro-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (Compuesto **818**)



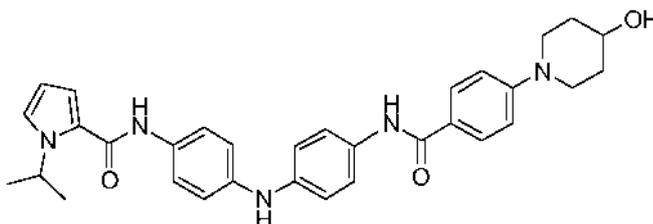
10

El Compuesto **818** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico y ácido 2-cloro-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₀H₃₀ClN₅O₃: 544,20; experimental: 544,02.

15

Ejemplo 719

N-(4-((4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-isopropil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (Compuesto **819**)



20

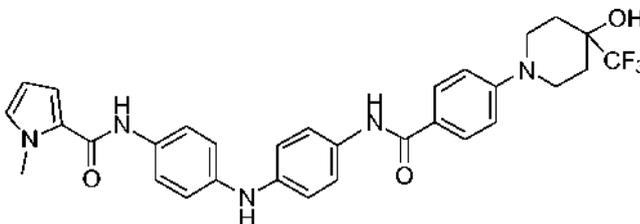
El Compuesto **819** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 1-isopropil-1*H*-pirrol-2-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₂H₃₅N₅O₃: 538,27; experimental: 538,08.

25

Ejemplo 720

N-(4-((4-(4-Hidroxi-4-trifluorometilpiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (Compuesto **820**)

30



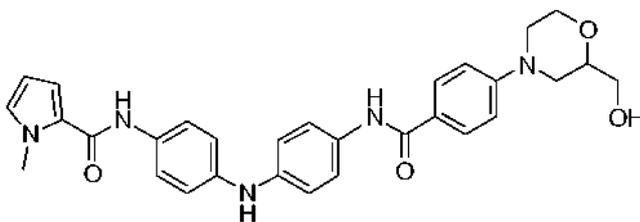
El Compuesto **820** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxi-4-trifluorometilpiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₁H₃₀F₃N₅O₃: 578,23; experimental: 578,04.

35

Ejemplo 721

(±)-*N*-(4-((4-(2-Hidroximetilmorfoli-4-no)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (Compuesto **821**)

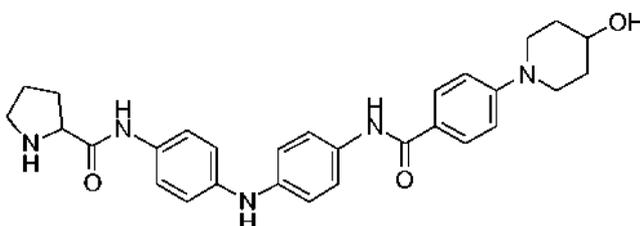
40



El Compuesto **821** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico y ácido 4-(2-hidroximetilmorfoli-4-no)benzoico. [M+H calc. para C₃₀H₃₁N₅O₄: 526,24; experimental: 525,99.

Ejemplo 722

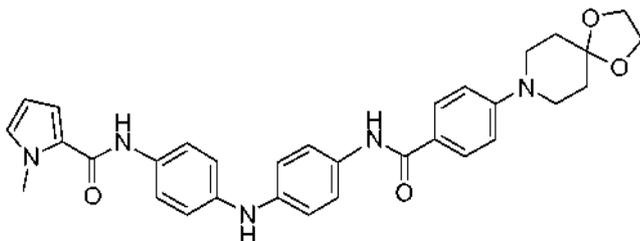
(±)-*N*-(4-((4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)pirrolidin-2-carboxamida (Compuesto **822**)



El Compuesto **822** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido pirrolidin-2-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₂₉H₃₃N₅O₃: 500,26; experimental: 499,94.

Ejemplo 723

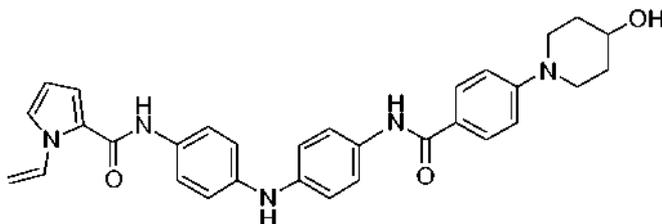
N-(4-((4-(4-(1,4-Dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (Compuesto **823**)



El Compuesto **823** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico y ácido 4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₂H₃₃N₅O₄: 552,25; experimental: 552,05.

Ejemplo 724

N-(4-((4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-vinil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (Compuesto **824**)

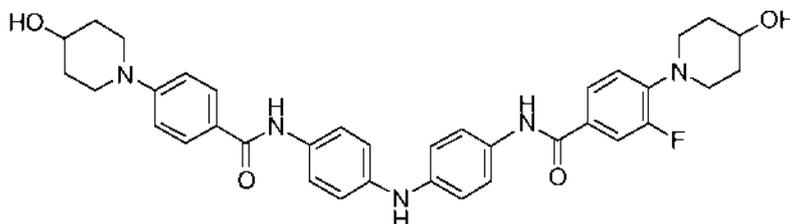


El Compuesto **824** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 1-vinil-1*H*-pirrol-2-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₁H₃₁N₅O₃: 522,24; experimental: 522,01.

Ejemplo 725

3-Fluoro-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-*N*-(4-((4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)benzamida
(Compuesto **825**)

5



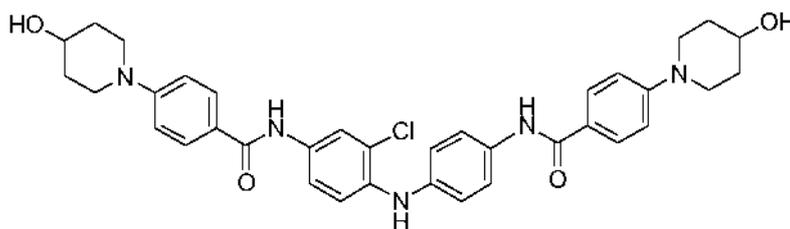
El Compuesto **825** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 3-fluoro-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₆H₃₈FN₅O₄: 624,29; experimental: 624,13.

10

Ejemplo 726

N-(3-Cloro-4-((4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamida
(Compuesto **826**)

15



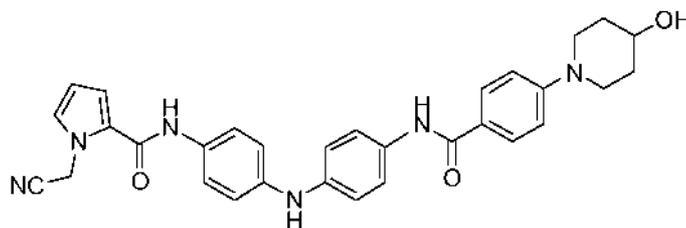
El Compuesto **826** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N*'-(4-aminofenil)-2-clorobencen-1,4-diamina y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₆H₃₈ClN₅O₄: 640,26; experimental: 640,12.

20

Ejemplo 729

N-(4-((4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-cianometil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (Compuesto **829**)

25



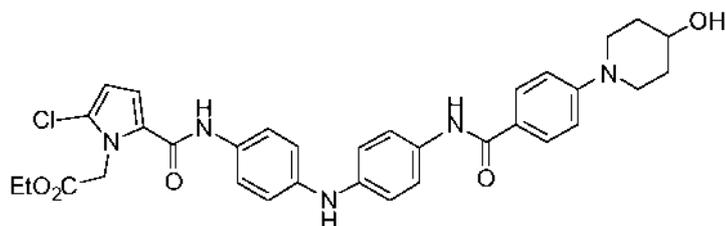
El Compuesto **829** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 1-cianometil-1*H*-pirrol-2-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₁H₃₀N₆O₃: 535,24; experimental: 535,04.

30

Ejemplo 730

2-(2-cloro-5-((4-((4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)carbamoil)-1*H*-pirrol-1-il)acetato de etilo
(Compuesto **830**)

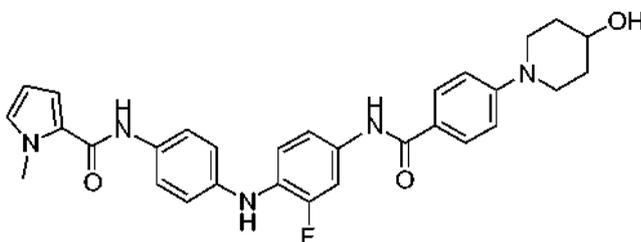
35



5 El Compuesto **830** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 5-cloro-1-etoxicarbonilmetil-1H-pirrol-2-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₃H₃₄ClN₅O₅: 616,22; experimental: 616,06.

Ejemplo 731

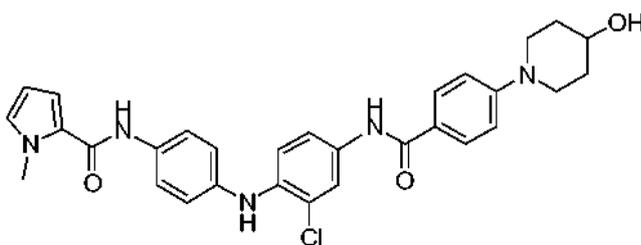
10 *N*-(4-((4-(4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)-2-fluorofenil)amino)fenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida (Compuesto **831**)



15 El Compuesto **831** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N*'-(4-aminofenil)-2-fluorobencen-1,4-diamina, ácido 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₀H₃₀FN₅O₃: 528,23; experimental: 528,02.

Ejemplo 732

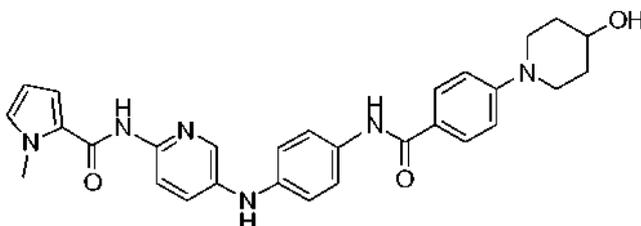
20 *N*-(4-((4-(4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)-2-clorofenil)amino)fenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida (Compuesto **832**)



25 El Compuesto **832** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N*'-(4-aminofenil)-2-clorobencen-1,4-diamina, ácido 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₀H₃₀ClN₅O₃: 544,20; experimental: 544,02.

Ejemplo 733

30 *N*-(5-((4-(4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)piridin-2-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida (Compuesto **833**)



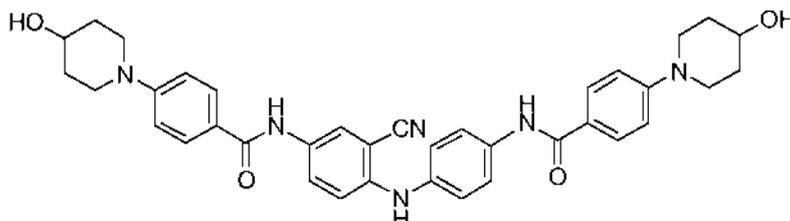
35 El Compuesto **833** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N*'-(4-aminofenil)-5-aminopiridin-2-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₀H₃₀FN₅O₃: 528,23; experimental: 528,02.

aminofenil)piridin-2,5-diamina, ácido 1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₂₉H₃₀N₆O₃: 511,24; experimental: 511,01.

Ejemplo 734

5

N-(3-Ciano-4-((4-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamida (Compuesto **834**)

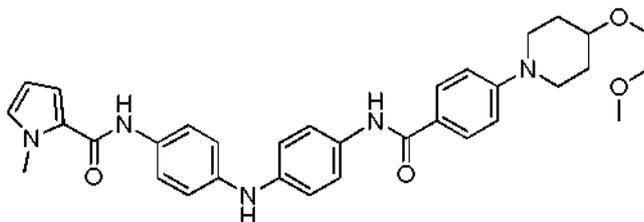


10

El Compuesto **834** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N*'-(4-aminofenil)-2-cianobencen-1,4-diamina y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₇H₃₈N₆O₄: 631,30; experimental: 631,11.

Ejemplo 735

N-(4-((4-(4-(4-(2-Hidroxietoxi)piperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (Compuesto **835**)



20

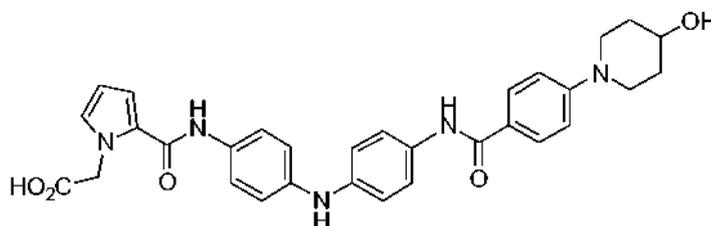
El Compuesto **835** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico y ácido 4-(4-(2-hidroxietoxi)piperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₃H₃₇N₅O₄: 568,28; experimental: 568,12.

25

Ejemplo 736

Ácido 2-(2-((4-((4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)carbamoil)-1*H*-pirrol-1-il)acético (Compuesto **836**)

30



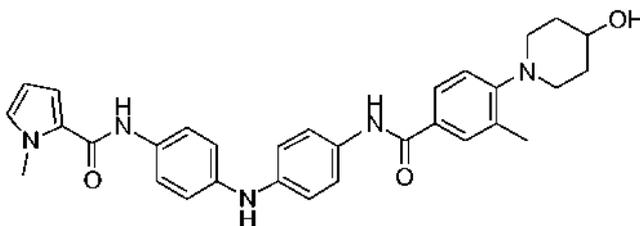
El Compuesto **836** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 1-metoxicarbonilmetil-1*H*-pirrol-2-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₁H₃₁N₅O₅: 554,23; experimental: 554,01.

35

Ejemplo 737

N-(4-((4-(3-Metil-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (Compuesto **837**)

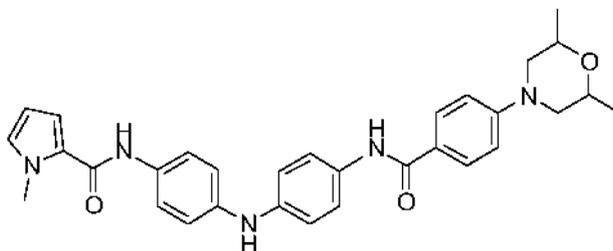
40



El Compuesto **837** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico y ácido 3-metil-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₁H₃₃N₅O₃: 524,26; experimental: 524,03.

Ejemplo 738

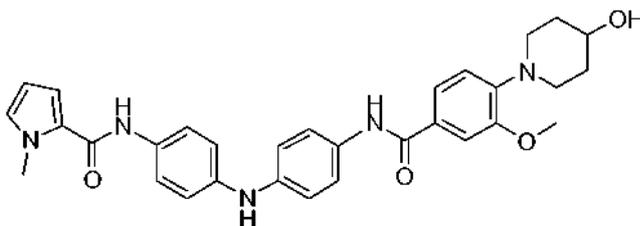
(±)-N-(4-((4-(4-(4-(2,6-Dimetil)morfoli-4-no)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida (Compuesto **838**)



El Compuesto **838** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico y ácido 4-(2,6-dimetilmorfoli-4-no)benzoico. [M+H calc. para C₃₁H₃₃N₅O₃: 524,26; experimental: 524,03.

Ejemplo 739

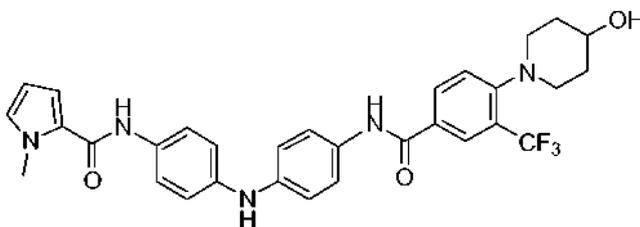
N-(4-((4-(3-Metoxi-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida (Compuesto **839**)



El Compuesto **839** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico y ácido 3-metoxi-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₁H₃₃N₅O₄: 540,25; experimental: 540,03.

Ejemplo 740

N-(4-((4-(3-Trifluorometil-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida (Compuesto **840**)

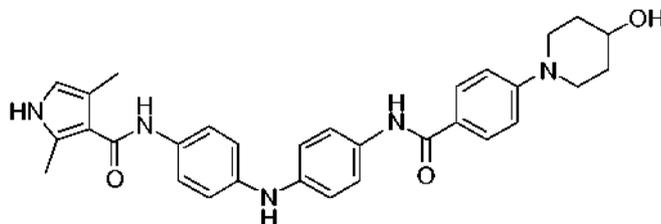


El Compuesto **840** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-

diaminodifenilamina, ácido 1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico y ácido 3-trifluorometil-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₁H₃₀F₃N₅O₃: 578,23; experimental: 578,04.

Ejemplo 741

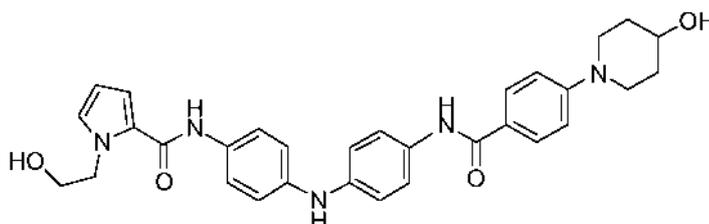
5 *N*-(4-((4-(4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida (Compuesto **841**)



10 El Compuesto **841** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₁H₃₃N₅O₃: 524,26; experimental: 524,03.

Ejemplo 742

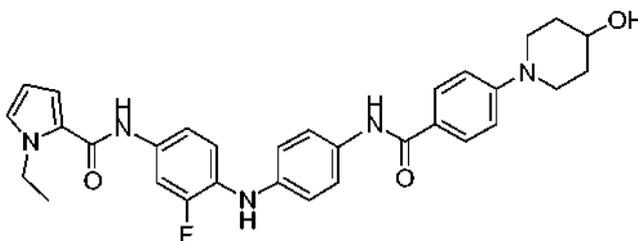
15 *N*-(4-((4-(4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (Compuesto **842**)



20 El Compuesto **842** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirrol-2-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₁H₃₃N₅O₄: 540,25; experimental: 540,03.

Ejemplo 743

25 1-Etil-*N*-(3-fluoro-4-((4-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (Compuesto **843**)

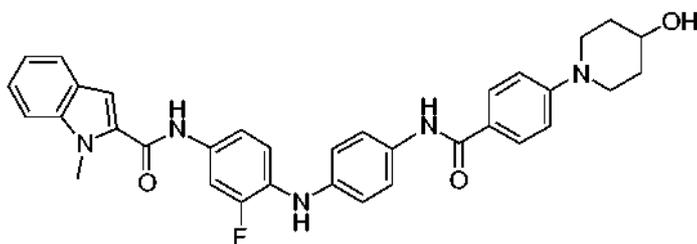


30 El Compuesto **843** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N*'-(4-aminofenil)-2-fluorobencen-1,4-diamina, ácido 1-etil-1*H*-pirrol-2-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₁H₃₂FN₅O₃: 542,25; experimental: 542,06.

Ejemplo 744

35 *N*-(3-Fluoro-4-((4-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxamida (Compuesto **844**)

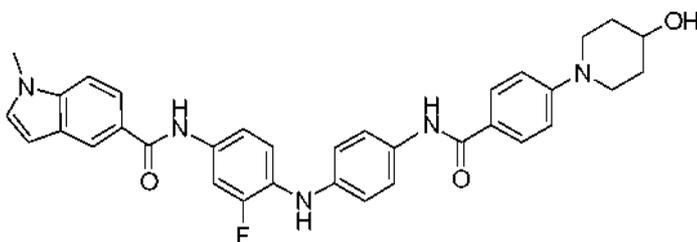
40



5 El Compuesto **844** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N*¹-(4-aminofenil)-2-fluorobencen-1,4-diamina, ácido 1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₄H₃₂FN₅O₃: 578,25; experimental: 578,11.

Ejemplo 745

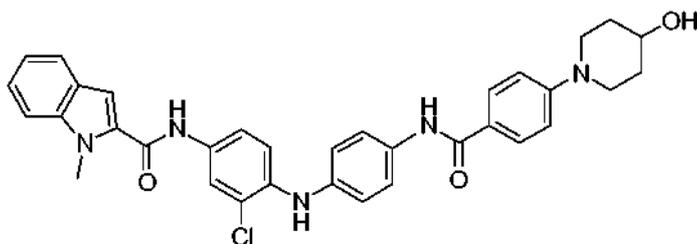
10 *N*-(3-Fluoro-4-((4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxamida (Compuesto **845**)



15 El Compuesto **845** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N*¹-(4-aminofenil)-2-fluorobencen-1,4-diamina, ácido 1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₄H₃₂FN₅O₃: 578,25; experimental: 578,11.

Ejemplo 746

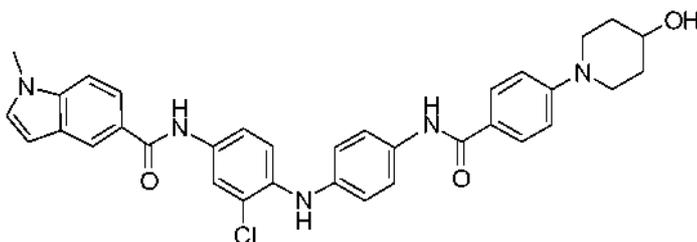
20 *N*-(3-Cloro-4-((4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxamida (Compuesto **846**)



25 El Compuesto **846** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N*¹-(4-aminofenil)-2-clorobencen-1,4-diamina, ácido 1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₄H₃₂ClN₅O₃: 594,22; experimental: 594,11.

Ejemplo 747

30 *N*-(3-Cloro-4-((4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxamida (Compuesto **847**)

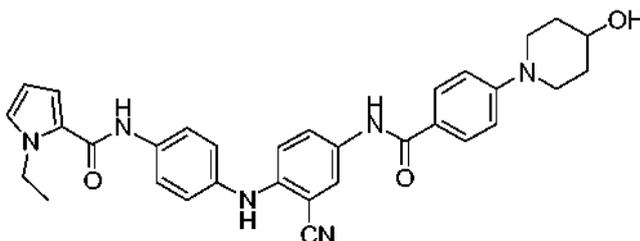


35

El Compuesto **847** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N'*-(4-aminofenil)-2-clorobencen-1,4-diamina, ácido 1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₄H₃₂ClN₅O₃: 594,22; experimental: 594,11.

5 Ejemplo 748

N-(4-((2-Ciano-4-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-etil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (Compuesto **848**)



10

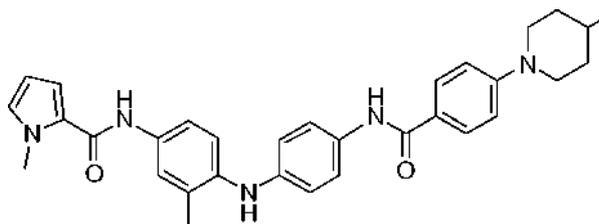
El Compuesto **848** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N'*-(4-aminofenil)-2-cianobencen-1,4-diamina, ácido 1-etil-1*H*-pirrol-2-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₂H₃₂N₆O₃: 549,25; experimental: 549,08.

15

Ejemplo 749

N-(3-Metil-4-((4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (Compuesto **849**)

20



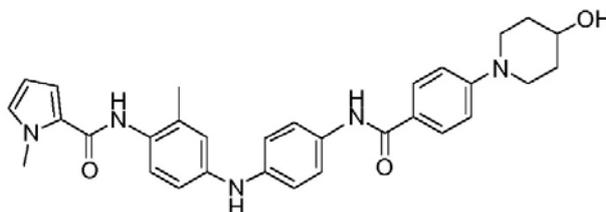
El Compuesto **849** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N'*-(4-aminofenil)-2-metilbencen-1,4-diamina, ácido 1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₁H₃₃N₅O₃: 524,26; experimental: 524,03.

25

Ejemplo 750

N-(4-((4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)-2-metilfenil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (Compuesto **850**)

30



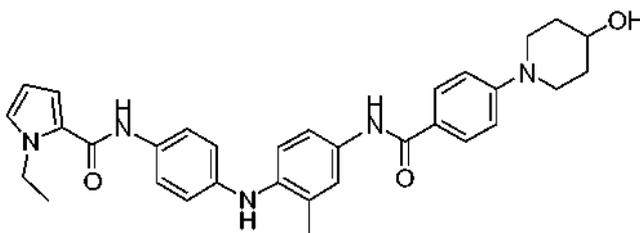
El Compuesto **850** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N'*-(4-aminofenil)-3-metilbencen-1,4-diamina, ácido 1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₁H₃₃N₅O₃: 524,26; experimental: 524,03.

35

Ejemplo 751

N-(4-((2-Metil-4-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-etil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (Compuesto **851**)

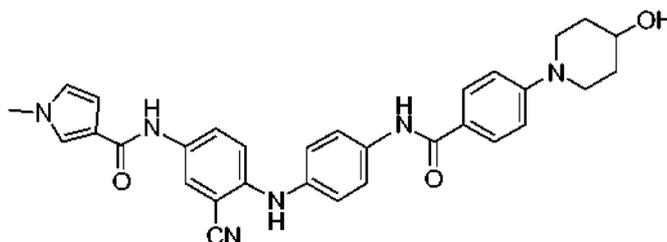
40



El Compuesto **851** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N'*-(4-aminofenil)-2-metilbencen-1,4-diamina, ácido 1-etil-1H-pirrol-2-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. ¹H RMN (400 MHz, Acetona-*C*₁₁₁) δ 9.09 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.66 (m, 3H), 7.54 (dd, *J* = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.99 (m, 3H), 6.94 (dd, *J* = 2.6, 4.0 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.09 (dd, *J* = 2.6, 4.0 Hz, 1H), 4.46 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.75 (dt, *J* = 4.4, 13 Hz, 2H), 3.08 (ddd, *J* = 3.2, 9.8, 13.0 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.93 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

10 Ejemplo 752

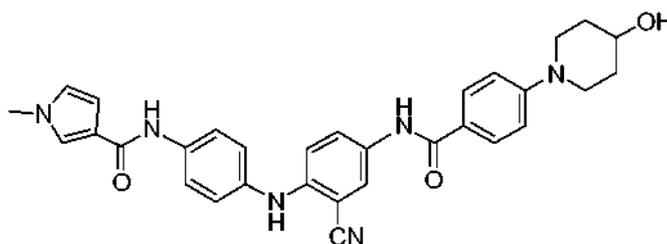
N-(3-Ciano-4-((4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxamida (Compuesto **852**)



El Compuesto **852** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N'*-(4-aminofenil)-2-cianobencen-1,4-diamina, ácido 1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₁H₃₀N₆O₃: 535,25; experimental: 535,04.

20 Ejemplo 753

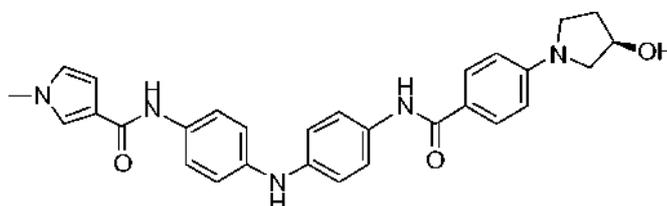
N-(4-((2-Ciano-4-((4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)amino)fenil)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxamida (Compuesto **853**)



El Compuesto **853** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N*1-(4-aminofenil)-2-cianobencen-1,4-diamina, ácido 1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₁H₃₀N₆O₃: 535,25; experimental: 535,04.

30 Ejemplo 754

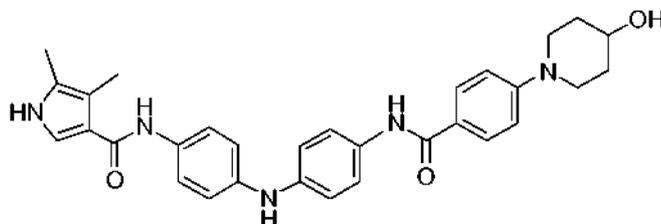
(*R*)-*N*-(4-((4-(4-(3-Hidroxipirrolidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxamida (Compuesto **854**)



El Compuesto **854** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico y ácido (*R*)-4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₂₉H₂₉N₅O₃: 496,23; experimental: 495,95.

5 Ejemplo 755

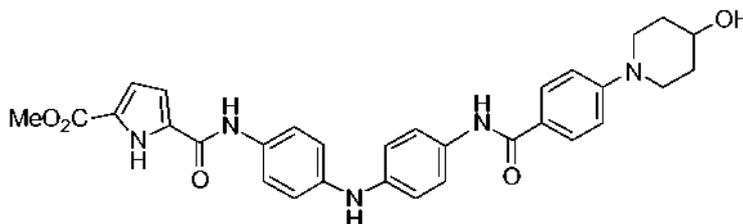
N-(4-((4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-4,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida (Compuesto **855**)



10 El Compuesto **855** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 4,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₁H₃₃N₅O₃: 524,26; experimental: 524,03.

15 Ejemplo 756

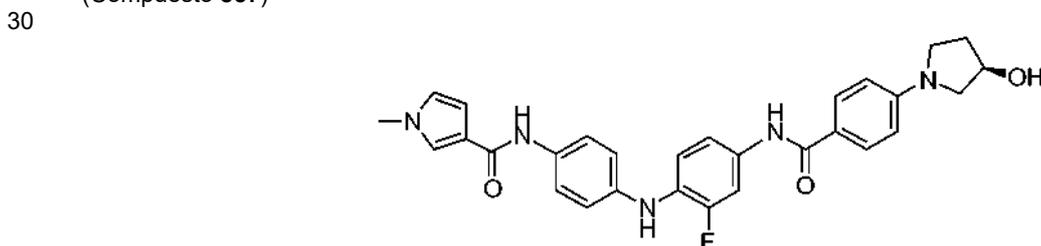
5-((4-((4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)carbamoil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (Compuesto **856**)



20 El Compuesto **856** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 5-metoxicarbonil-1H-pirrol-2-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₁H₃₁N₅O₅: 554,13; experimental: 554,07.

25 Ejemplo 757

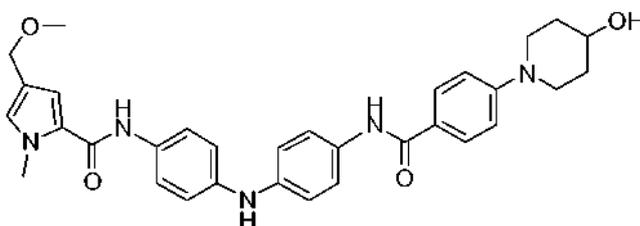
(*R*)-*N*-(4-((2-Fluoro-4-(4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxamida (Compuesto **857**)



35 El Compuesto **857** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N*'-(4-aminofenil)-2-fluorobenzen-1,4-diamina, ácido 1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico y ácido (*R*)-4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₂₉H₂₈FN₅O₃: 514,22; experimental: 513,98.

Ejemplo 758

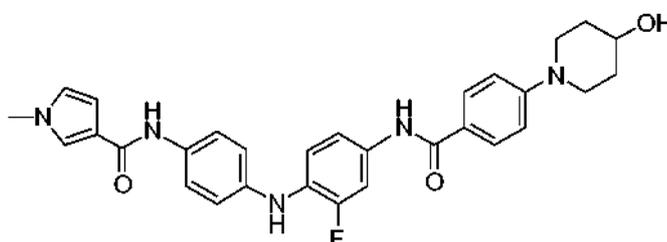
40 *N*-(4-((4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-4-(metoximetil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida (Compuesto **858**)



El Compuesto **858** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 4-metoximetil-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₂H₃₆N₅O₄: 554,28; experimental: 554,07.

Ejemplo 759

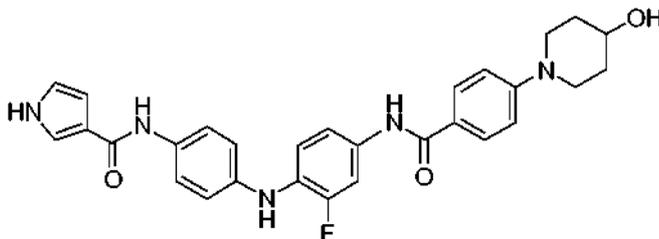
N-(4-((2-Fluoro-4-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-carboxamida (Compuesto **859**)



El Compuesto **859** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N*'-(4-aminofenil)-2-fluorobencen-1,4-diamina, ácido 1-metil-1*H*-pirrol-3-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₀H₃₀FN₅O₃: 528,23; experimental: 528,02.

Ejemplo 760

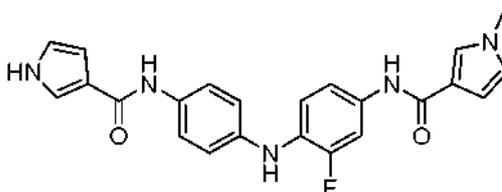
N-(4-((2-Fluoro-4-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida (Compuesto **860**)



El Compuesto **860** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N*'-(4-aminofenil)-2-fluorobencen-1,4-diamina, ácido 1*H*-pirrol-3-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₂₉H₂₈FN₅O₃: 514,22; experimental: 513,98.

Ejemplo 761

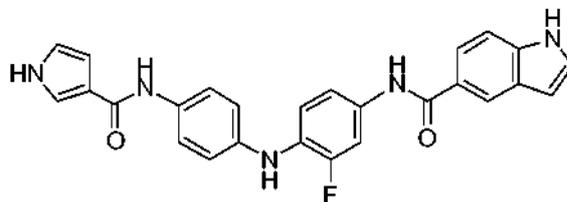
N-(4-((1*H*-Pirrol-3-carboxamido)fenil)amino)-3-fluorofenil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (Compuesto **861**)



El Compuesto **861** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N*'-(4-aminofenil)-2-fluorobencen-1,4-diamina y ácido 1*H*-pirrol-3-carboxílico. [M+H calc. para C₂₃H₂₀FN₅O₂: 418,16; experimental: 417,88.

Ejemplo 762

N-(4-((4-(1*H*-pirrol-3-carboxamido)fenil)amino)-3-fluorofenil)-1*H*-indol-5-carboxamida (Compuesto **862**)



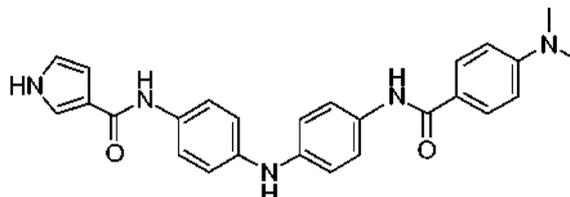
5

El Compuesto **862** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N*1-(4-aminofenil)-2-fluorobencen-1,4-diamina, ácido 1*H*-indol-5-carboxílico y ácido 1*H*-pirrol-3-carboxílico. [M+H calc. para C₂₆H₂₀FN₅O₂: 454,16; experimental: 453,91.

10

Ejemplo 763

N-(4-((4-(4-(Dimetilamino)benzamido)fenil)amino)fenil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida (Compuesto **863**)

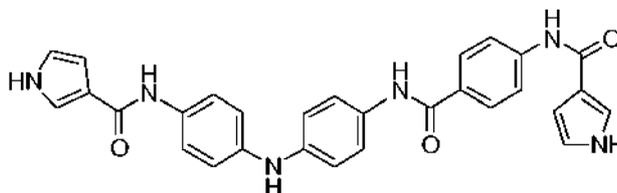


15

El Compuesto **863** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 4-dimetilaminobenzoico y ácido 1*H*-pirrol-3-carboxílico. [M+H calc. para C₂₆H₂₅N₅O₂: 440.20; experimental: 439.94.

Ejemplo 765

N-(4-((4-(4-(1*H*-Pirrol-3-carboxamido)benzamido)fenil)amino)fenil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida (Compuesto **865**)

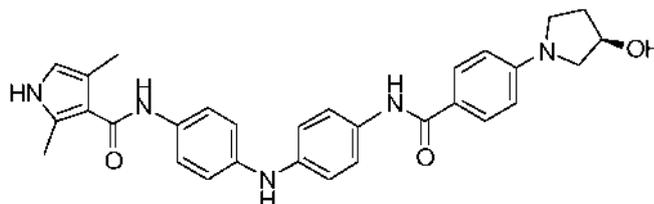


25

El Compuesto **865** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 4-aminobenzoico y ácido 1*H*-pirrol-3-carboxílico. [M+H calc. para C₂₉H₂₄N₆O₃: 505,19; experimental: 504,93.

Ejemplo 766

(*R*)-*N*-(4-((4-(4-(3-Hidroxipirrolidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida (Compuesto **866**)



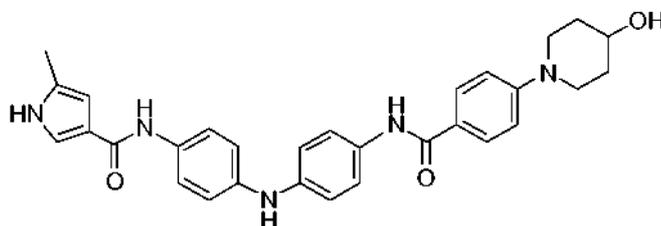
35

El Compuesto **866** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico y ácido (*R*)-4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₀H₃₁N₅O₃: 510,24; experimental: 509,99.

40

Ejemplo 767

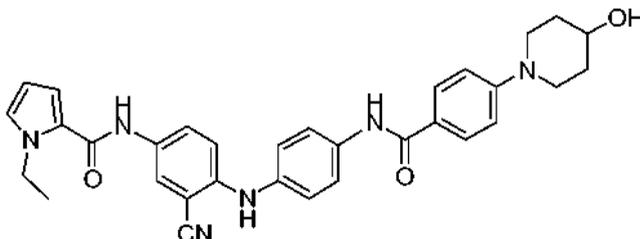
N-(4-((4-(4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-5-metil-1*H*-pirrol-3-carboxamida (Compuesto **867**)



5 El Compuesto **867** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 5-metil-1*H*-pirrol-3-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₀H₃₁N₅O₃: 510,24; experimental: 509,99.

10 Ejemplo 768

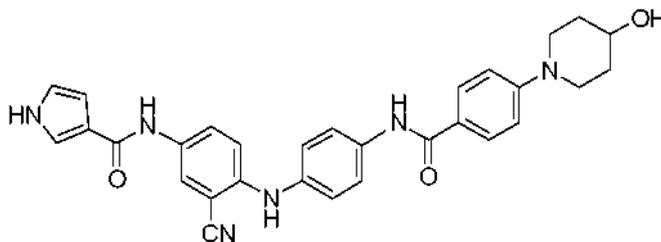
N-(3-Ciano-4-((4-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-etil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (Compuesto **868**)



15 El Compuesto **868** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N*'-(4-aminofenil)-2-cianobencen-1,4-diamina, ácido 1-etil-1*H*-pirrol-2-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₂H₃₂N₆O₃: 549,25; experimental: 549,08.

20 Ejemplo 769

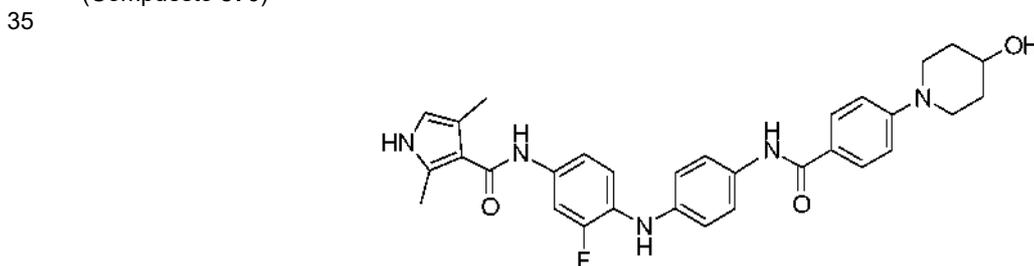
N-(3-Ciano-4-((4-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida (Compuesto **869**)



25 El Compuesto **869** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N*'-(4-aminofenil)-2-cianobencen-1,4-diamina, ácido 1*H*-pirrol-3-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₀H₂₈N₆O₃: 521,22; experimental: 521,00.

30 Ejemplo 770

N-(3-Fluoro-4-((4-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida (Compuesto **870**)

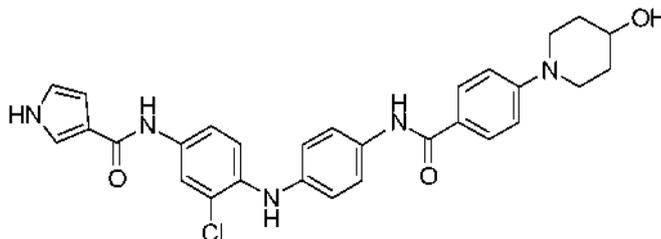


35

El Compuesto **870** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N'*-(4-aminofenil)-2-fluorobencen-1,4-diamina, ácido 2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₁H₃₂FN₅O₃: 542,25; experimental: 542,06.

Ejemplo 771

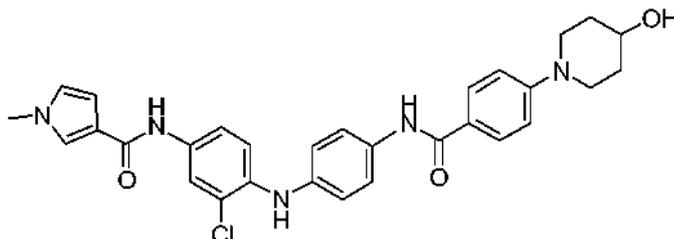
N-(3-Cloro-4-((4-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida (Compuesto **871**)



El Compuesto **871** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N'*-(4-aminofenil)-2-clorobencen-1,4-diamina, ácido 1*H*-pirrol-3-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₂₉H₂₈ClN₅O₃: 530,19; experimental: 529,97.

Ejemplo 772

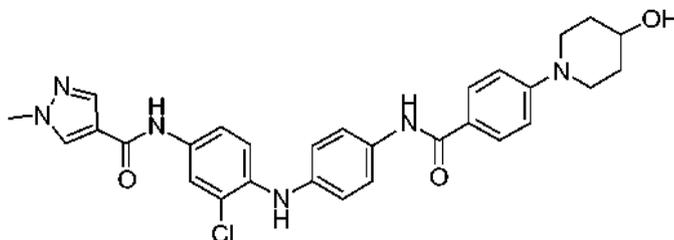
N-(3-Cloro-4-((4-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-carboxamida (Compuesto **872**)



El Compuesto **872** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N'*-(4-aminofenil)-2-clorobencen-1,4-diamina, ácido 1-metil-1*H*-pirrol-3-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₀H₃₀ClN₅O₃: 544,20; experimental: 544,02.

Ejemplo 773

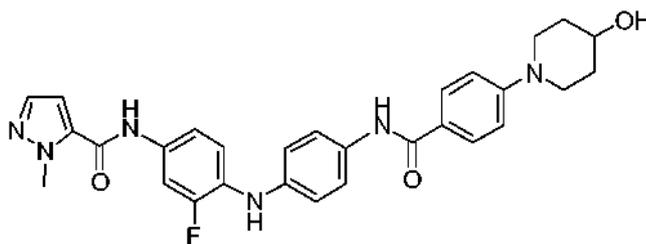
N-(3-Cloro-4-((4-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Compuesto **873**)



El Compuesto **873** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N'*-(4-aminofenil)-2-clorobencen-1,4-diamina, ácido 1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₂₉H₂₉ClN₆O₃: 545,20; experimental: 544,96.

Ejemplo 774

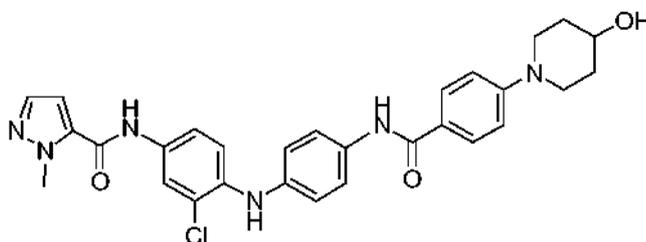
N-(3-Fluoro-4-((4-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida (Compuesto **874**)



5 El Compuesto **874** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N*¹-(4-aminofenil)-2-fluorobencen-1,4-diamina, ácido 1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H]⁺ calc. para C₂₉H₂₉FN₆O₃: 529,23; experimental: 529,03.

Ejemplo 775

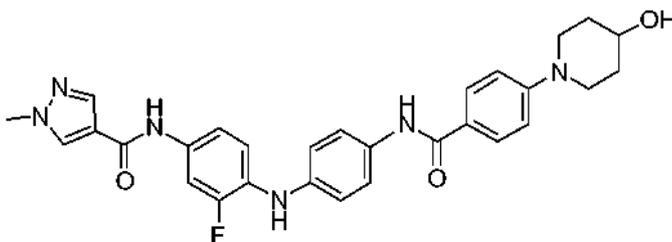
10 *N*-(3-Cloro-4-((4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida (Compuesto **875**)



15 El Compuesto **875** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N*¹-(4-aminofenil)-2-clorobencen-1,4-diamina, ácido 1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H]⁺ calc. para C₂₉H₂₉ClN₆O₃: 545,20; experimental: 544,96.

Ejemplo 776

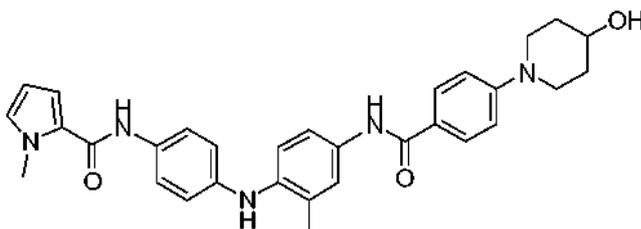
20 *N*-(3-Fluoro-4-((4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Compuesto **876**)



25 El Compuesto **876** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N*¹-(4-aminofenil)-2-fluorobencen-1,4-diamina, ácido 1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H]⁺ calc. para C₂₉H₂₉FN₆O₃: 529,23; experimental: 529,03.

Ejemplo 777

30 *N*-(4-((4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)-2-metilfenil)amino)fenil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (Compuesto **877**)

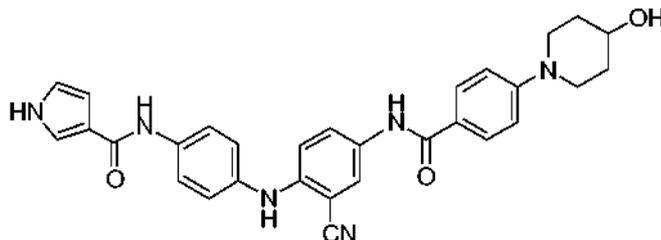


35

El Compuesto **877** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N*'-(4-aminofenil)-2-metilbencen-1,4-diamina, ácido 1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₁H₃₃N₅O₃: 524,26; experimental: 524,03.

5 Ejemplo 778

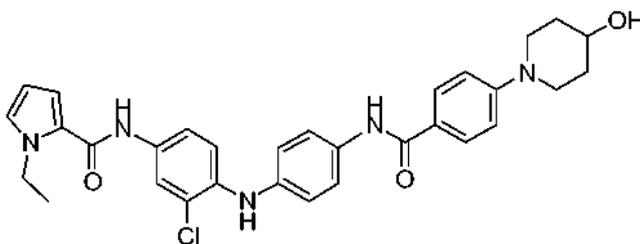
N-(4-((2-Ciano-4-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida (Compuesto **878**)



10 El Compuesto **878** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N*'-(4-aminofenil)-2-cianobencen-1,4-diamina, ácido 1*H*-pirrol-3-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₀H₂₈N₆O₃: 521,22; experimental: 521,00.

15 Ejemplo 779

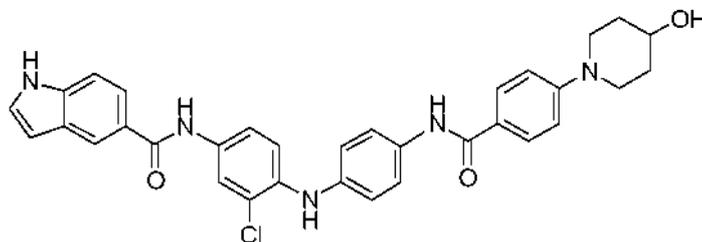
N-(3-Cloro-4-((4-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-etil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (Compuesto **879**)



20 El Compuesto **879** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N*'-(4-aminofenil)-2-clorobencen-1,4-diamina, ácido 1-etil-1*H*-pirrol-2-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₁H₃₂ClN₅O₃: 558,22; experimental: 558,06.

25 Ejemplo 780

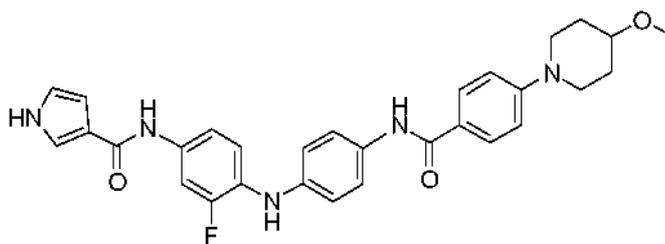
N-(3-Cloro-4-((4-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1*H*-indol-5-carboxamida (Compuesto **880**)



30 El Compuesto **880** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N*'-(4-aminofenil)-2-clorobencen-1,4-diamina, ácido 1*H*-indol-5-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₃H₃₀ClN₅O₃: 580,20; experimental: 580,00.

35 Ejemplo 781

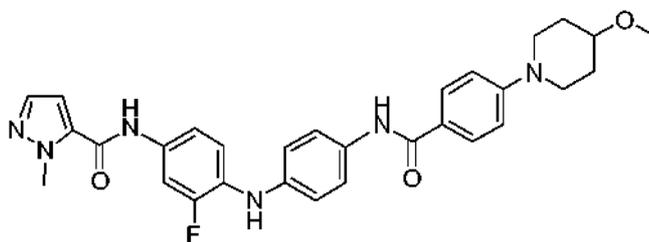
N-(3-Fluoro-4-((4-(4-(4-etoxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida (Compuesto **881**)



El Compuesto **881** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N*¹-(4-aminofenil)-2-fluorobencen-1,4-diamina, ácido 1H-pirazol-3-carboxílico y ácido 4-(4-etoxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₁H₃₂FN₅O₃: 542,25; experimental: 542,06.

Ejemplo 782

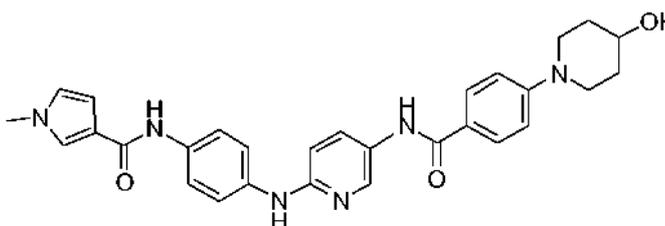
N-(3-Fluoro-4-((4-(4-ethoxypiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto **882**)



El Compuesto **882** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N*¹-(4-aminofenil)-2-fluorobencen-1,4-diamina, ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico y ácido 4-(4-etoxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₁H₃₃FN₆O₃: 557,26; experimental: 557,11.

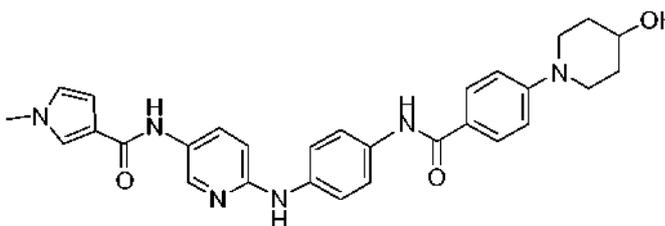
Ejemplo 783

N-(4-((5-(4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)piridin-2-il)amino)fenil)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxamida (Compuesto **883**)



Ejemplo 784

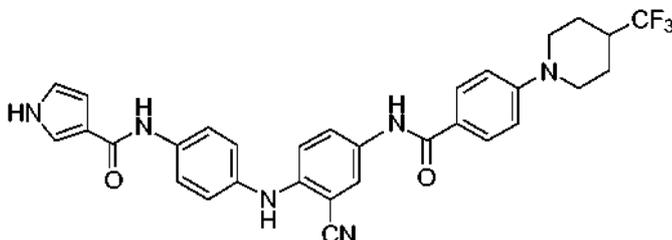
N-(6-((4-(4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)piridin-3-il)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxamida (Compuesto **884**)



El Compuesto **884** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N*²-(4-aminofenil)piridin-2,5-diamina, ácido 1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₂₉H₃₀N₆O₃: 511,24; experimental: 511,01.

Ejemplo 785

N-(4-((2-Ciano-4-(4-(4-trifluorometilpiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida (Compuesto **885**)



5

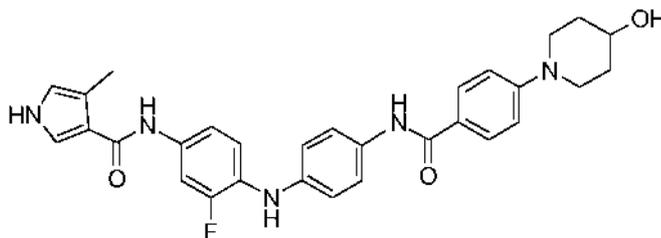
El Compuesto **885** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N*'-(4-aminofenil)-2-cianobencen-1,4-diamina, ácido 1*H*-pirrol-3-carboxílico y ácido 4-(4-trifluorometilpiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₁H₂₇F₃N₆O₂: 573,21; experimental: 573,05.

10

Ejemplo 786

N-(3-Fluoro-4-((4-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-4-metil-1*H*-pirrol-3-carboxamida (Compuesto **886**)

15



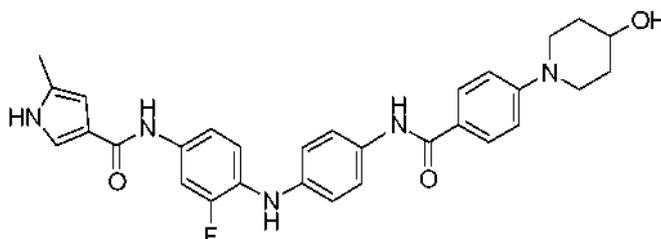
El Compuesto **886** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N*'-(4-aminofenil)-2-fluorobencen-1,4-diamina, ácido 4-metil-1*H*-pirrol-3-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₀H₃₀FN₅O₃: 528,24; experimental: 528,02.

20

Ejemplo 787

N-(3-Fluoro-4-((4-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-5-metil-1*H*-pirrol-3-carboxamida (Compuesto **887**)

25



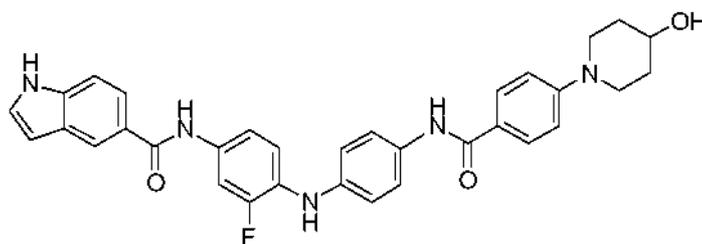
El Compuesto **887** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N*'-(4-aminofenil)-2-fluorobencen-1,4-diamina, ácido 5-metil-1*H*-pirrol-3-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₀H₃₀FN₅O₃: 528,24; experimental: 528,08.

30

Ejemplo 788

N-(3-Fluoro-4-((4-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1*H*-indol-5-carboxamida (Compuesto **888**)

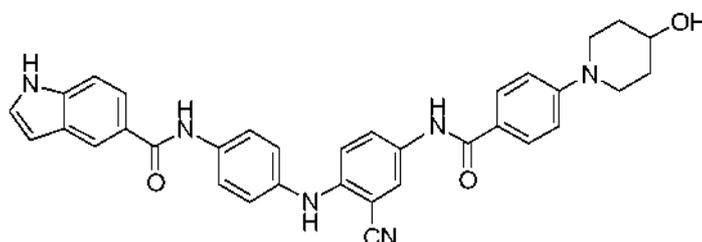
35



El Compuesto **888** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N*'-(4-aminofenil)-2-fluorobencen-1,4-diamina, ácido 1H-indol-5-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₃H₃₀FN₅O₃: 564,23; experimental: 564,07.

Ejemplo 789

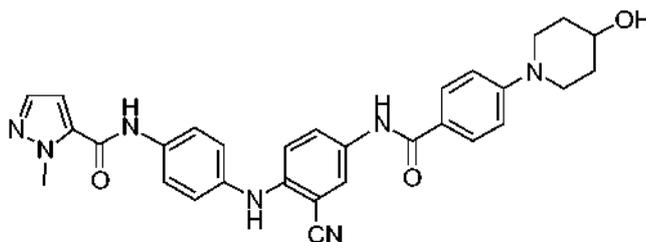
N-(4-((2-Ciano-4-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1H-indol-5-carboxamida (Compuesto **889**)



El Compuesto **889** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N*'-(4-aminofenil)-2-cianobencen-1,4-diamina, ácido 1H-indol-5-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₄H₃₀N₆O₃: 571,25; experimental: 571,02.

Ejemplo 790

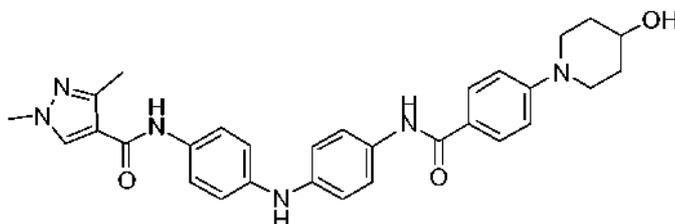
N-(4-((2-Ciano-4-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto **890**)



El Compuesto **890** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N*'-(4-aminofenil)-2-cianobencen-1,4-diamina, ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₀H₂₉N₇O₃: 536,24; experimental: 536,05.

Ejemplo 791

N-(4-((4-(4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida (Compuesto **891**)

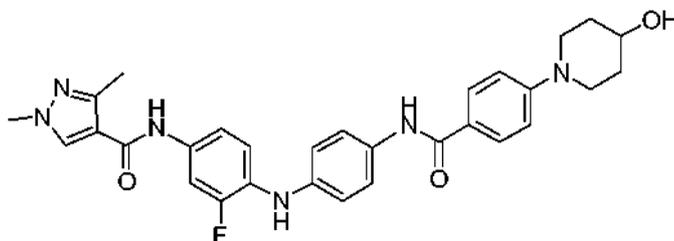


El Compuesto **891** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc.

para $C_{30}H_{32}N_6O_3$: 525,25; experimental: 525,05.

Ejemplo 792

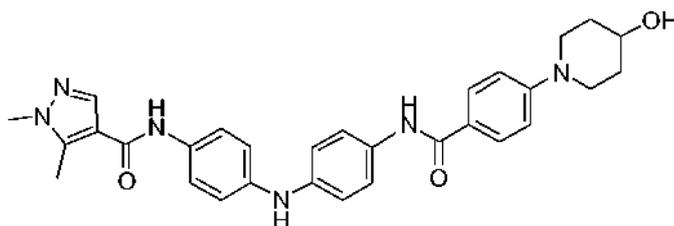
- 5 *N*-(3-Fluoro-4-((4-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Compuesto **892**)



- 10 El Compuesto **892** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N*'-(4-aminofenil)-2-fluorobencen-1,4-diamina, ácido 1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para $C_{30}H_{31}FN_6O_3$: 543,24; experimental: 543,07.

Ejemplo 793

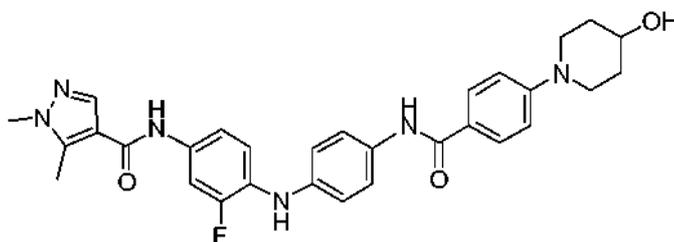
- 15 *N*-(4-((4-(4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Compuesto **893**)



- 20 El Compuesto **893** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para $C_{30}H_{32}N_6O_3$: 525,25; experimental: 525,05.

Ejemplo 794

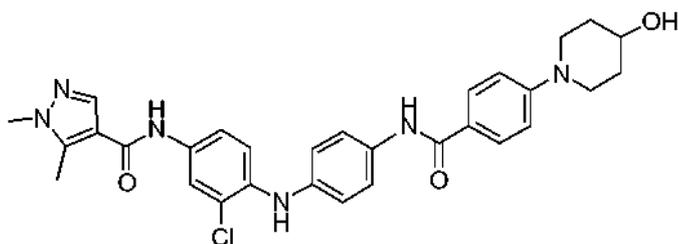
- 25 *N*-(3-Fluoro-4-((4-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Compuesto **894**)



- 30 El Compuesto **894** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N*1-(4-aminofenil)-2-fluorobencen-1,4-diamina, ácido 1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para $C_{30}H_{31}FN_6O_3$: 543,24; experimental: 543,07.

Ejemplo 795

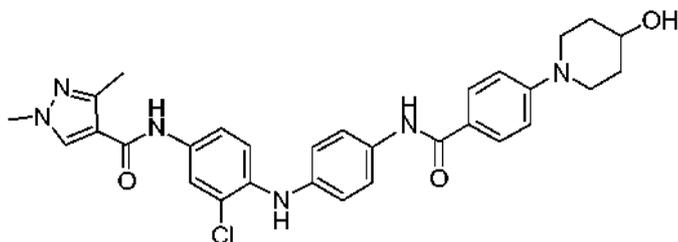
- 40 *N*-(3-Cloro-4-((4-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Compuesto **895**)



5 El Compuesto **895** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N*'-(4-aminofenil)-2-clorobencen-1,4-diamina, ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₀H₃₁ClN₆O₃: 559,21; experimental: 559,00.

Ejemplo 796

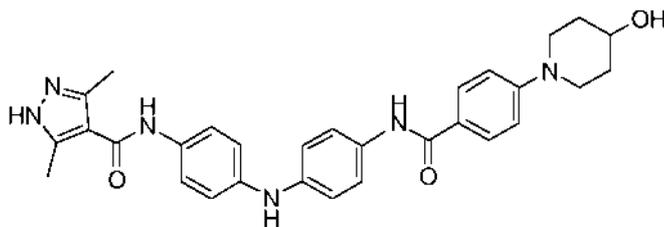
10 *N*-(3-Cloro-4-((4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida (Compuesto **896**)



15 El Compuesto **896** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N*'-(4-aminofenil)-2-clorobencen-1,4-diamina, ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₀H₃₁ClN₆O₃: 559,21; experimental: 559,00.

Ejemplo 797

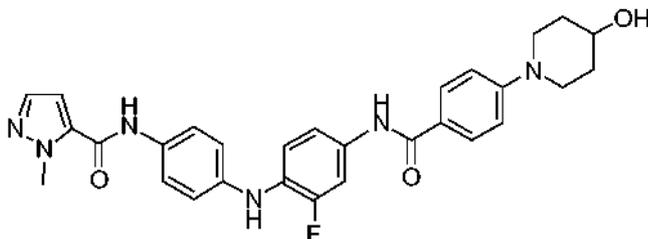
20 *N*-(4-((4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida (Compuesto **897**)



25 El Compuesto **897** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₀H₃₂N₆O₃: 525,25; experimental: 525,05.

Ejemplo 798

30 *N*-(4-((2-Fluoro-4-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto **898**)

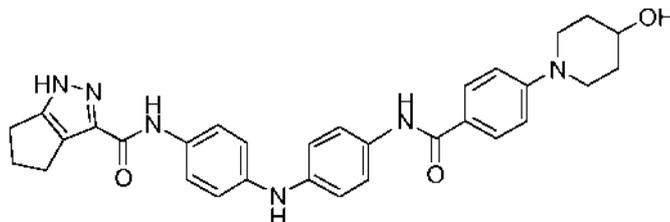


35 El Compuesto **898** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N*'-(4-aminofenil)-

2-fluorobencen-1,4-diamina, ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₂₉H₂₉FN₆O₃: 529,23; experimental: 529,03.

Ejemplo 799

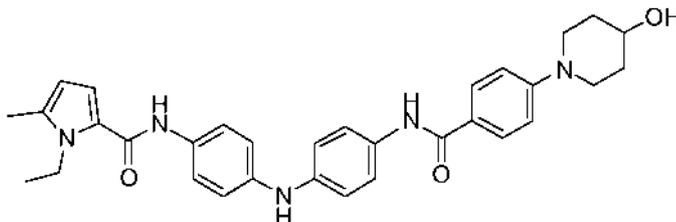
5 *N*-((4-(4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[*c*]pirazol-3-carboxamida (Compuesto **899**)



10 El Compuesto **899** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[*c*]pirazol-3-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₁H₃₂N₆O₃: 537,25; experimental: 537,06.

15 Ejemplo 800

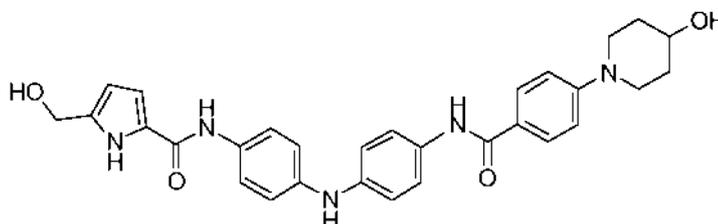
N-((4-(4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-etil-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (Compuesto **900**)



20 El Compuesto **900** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 1-etil-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₂H₃₅N₅O₃: 538,27; experimental: 538,08.

25 Ejemplo 801

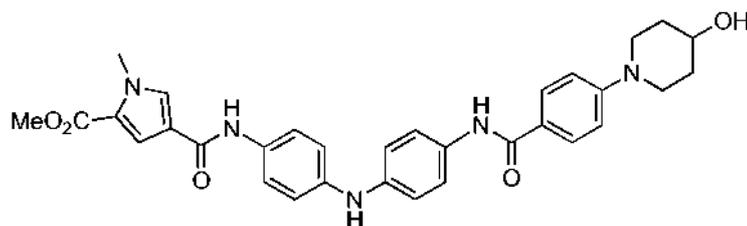
30 *N*-((4-(4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-5-hidroximetil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (Compuesto **901**)



35 El Compuesto **901** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 5-hidroximetil-1*H*-pirrol-2-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₂H₃₃N₅O₅: 568,16; experimental: 568,05.

Ejemplo 802

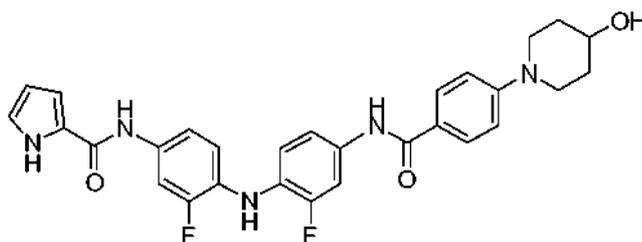
40 4-((4-((4-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)carbamoil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo (Compuesto **902**)



5 El Compuesto **902** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diaminodifenilamina, ácido 5-metoxicarbonil-1H-pirrol-3-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₀H₃₁N₅O₄: 526,12; experimental: 526,06.

Ejemplo 803

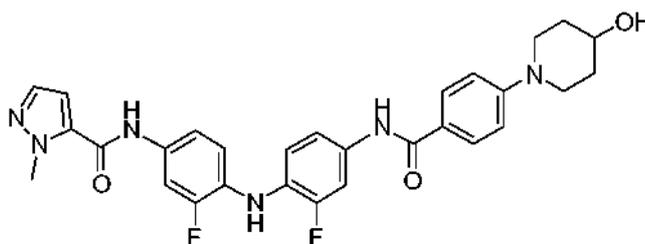
10 *N*-(3-Fluoro-4-((2-fluoro-4-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida (Compuesto **903**)



15 El Compuesto **903** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diamino-2,2'-difluorodifenilamina, ácido 1H-pirrol-2-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₂₉H₂₇F₂N₅O₃: 532,21; experimental: 532,00.

Ejemplo 804

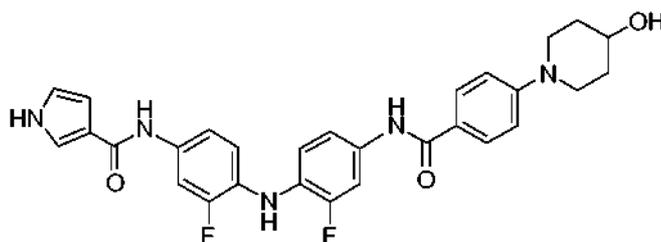
20 *N*-(3-Fluoro-4-((2-fluoro-4-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto **904**)



25 El Compuesto **904** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diamino-2,2'-difluorodifenilamina, ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₂₉H₂₈F₂N₆O₃: 547,22; experimental: 547,05.

Ejemplo 805

30 *N*-(3-Fluoro-4-((2-fluoro-4-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida (Compuesto **905**)

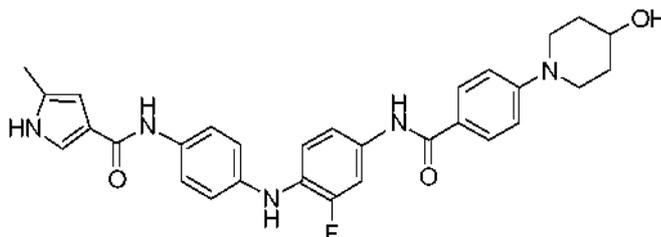


35

El Compuesto **905** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-diamino-2,2'-difluorodifenilamina, ácido 1H-pirrol-3-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₂₉H₂₇F₂N₅O₃: 532,21; experimental: 532,00.

5 Ejemplo 806

N-(4-((2-Fluoro-4-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-5-metil-1H-pirrol-3-carboxamida (Compuesto **906**)



10

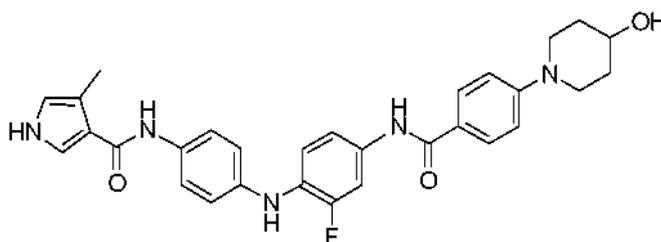
El Compuesto **906** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N*'-(4-aminofenil)-2-fluorobencen-1,4-diamina, ácido 5-metil-1H-pirrol-3-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₀H₃₀FN₅O₃: 528,23; experimental: 528,02.

15

Ejemplo 807

N-(4-((2-Fluoro-4-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-4-metil-1H-pirrol-3-carboxamida (Compuesto **907**)

20



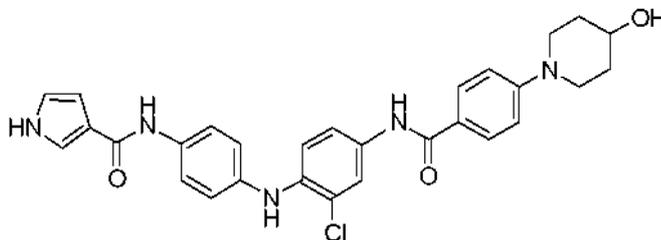
El Compuesto **907** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N*'-(4-aminofenil)-2-fluorobencen-1,4-diamina, ácido 4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₀H₃₀FN₅O₃: 528,23; experimental: 528,02.

25

Ejemplo 808

N-(4-((2-Cloro-4-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida (Compuesto **908**)

30



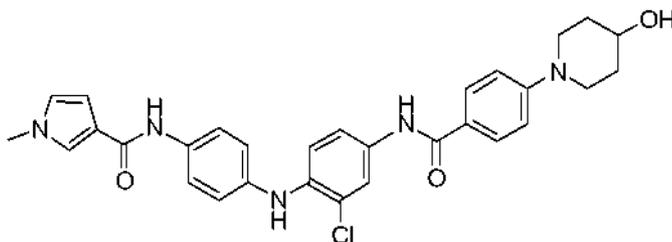
El Compuesto **908** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N*'-(4-aminofenil)-2-clorobencen-1,4-diamina, ácido 1H-pirrol-3-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₂₉H₂₈ClN₅O₃: 530,19; experimental: 529,97.

35

Ejemplo 809

N-(4-((2-Cloro-4-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxamida (Compuesto **909**)

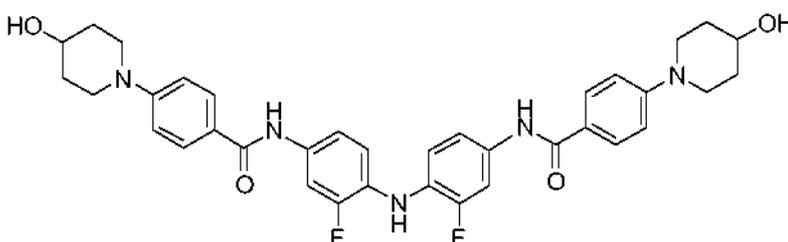
40



El Compuesto **909** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N'*-(4-aminofenil)-2-clorobencen-1,4-diamina, ácido 1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para $C_{30}H_{30}ClN_5O_3$: 544,20; experimental: 544,02.

Ejemplo 810

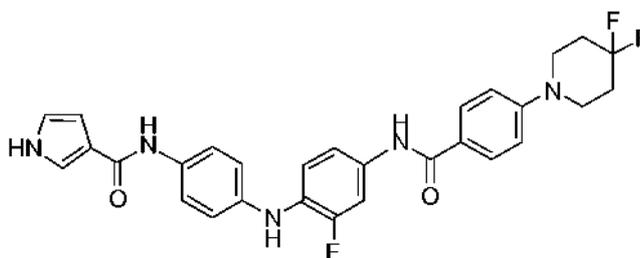
N,N'-(Azandiilbis(3-fluoro-4,1-fenilen))bis(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamida) (Compuesto **910**)



El Compuesto **910** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de 4,4'-difluorodifenilamina y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para $C_{36}H_{37}F_2N_5O_4$: 642,28; experimental: 642,12

Ejemplo 811

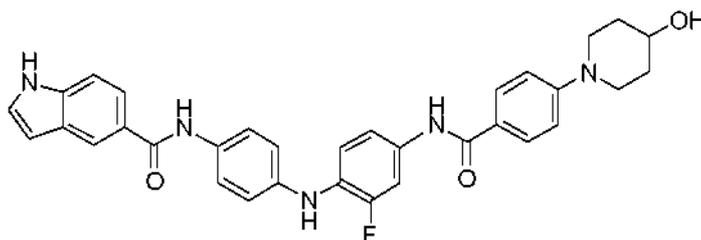
N-(4-((2-Fluoro-4-(4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida (Compuesto **911**)



El Compuesto **911** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N'*-(4-aminofenil)-2-fluorobencen-1,4-diamina, ácido 1H-pirrol-3-carboxílico y ácido 4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)benzoico. 1H RMN (400 MHz, Acetona- C_{11}) δ 10.54 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.92 (m, 3H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 8.8 Hz, 4H), 6.91 (s, 1H), 6.85 (q, J = 2.3 Hz, 1H), 6.71 (q, J = 1.6 Hz, 1H), 3.55 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 2.11 (m, 4H).

Ejemplo 812

N-(4-((2-Fluoro-4-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1H-indol-5-carboxamida (Compuesto **912**)

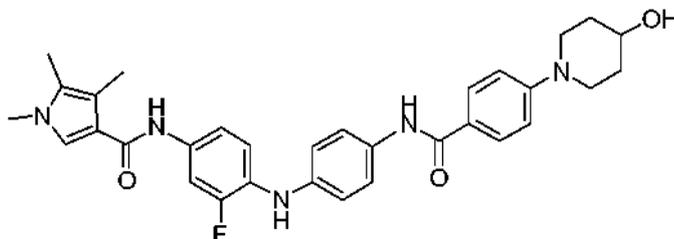


El Compuesto **912** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de *N'*-(4-aminofenil)-

2-fluorobencen-1,4-diamina, ácido 1H-indol-5-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₃H₃₀FN₅O₃: 564,23; experimental: 564,07.

Ejemplo 813

5 N-(3-Fluoro-4-((4-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamido)fenil)amino)fenil)-1,4,5-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida (Compuesto **913**)



10 El Compuesto **913** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV a partir de N1-(4-aminofenil)-2-fluorobencen-1,4-diamina, ácido 1,4,5-trimetil-1H-pirrol-3-carboxílico y ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoico. [M+H calc. para C₃₂H₃₄FN₅O₃: 556,26; experimental: 556,03.

15 Ejemplo 972

Ensayo de proliferación celular

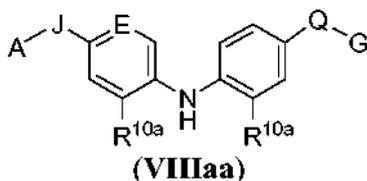
20 El ensayo primario para los compuestos analizados se realizó en la línea celular UT7/EPO. UT7/EPO es una línea celular de leucemia humana, obtenida del Dr. Norio Komatsu (Blood, Vol 82 (2), pp 456-464, 1993). Estas células expresan el receptor de EPO endógeno y dependen de EPO para su crecimiento y proliferación. Brevemente, las células se privaron de EPO durante la noche y se sembraron en placas de 96 o 384 pocillos. Los compuestos se añadieron a las células a una concentración de 10 μM. Las placas se incubaron a 37 °C durante 72 horas. El efecto proliferativo de los compuestos se midió mediante un kit comercialmente disponible de Lonza (ViaLight Plus). Las actividades de los compuestos seleccionados se enumeran en la siguiente tabla.

Tabla 2

Compuesto	Actividad (%)	Compuesto	Actividad (%)	Compuesto	Actividad (%)
590	12	775	22	815	17
860	17				

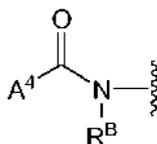
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula **VIIIaa**:

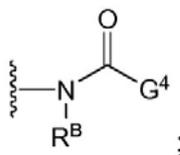


y sus sales farmacéuticamente aceptables; en donde:

A-J es



y **Q-G** es



cada **E** se selecciona por separado del grupo que consiste en $-\text{CR}^{10a}$ - y N (nitrógeno);
 cada R^{10a} se selecciona por separado del grupo que consiste en H (hidrógeno), halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hasta cinco fluoro, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hasta cinco fluoro, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con hasta cinco fluoro, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con hasta cinco fluoro, cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido con hasta cinco fluoro y cicloalquenilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido con hasta cinco fluoro; A^4 se selecciona del grupo que consiste en fenilo y heteroarilo, donde al menos un átomo que forma el anillo aromático heteroarilo es un N (nitrógeno) y dicho fenilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en R^1 , R^2 y R^3 ;
 G^4 se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en R^4 , R^5 y R^6 ;
 cada R^B se selecciona por separado del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido y un cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido;
 R^6 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquenilo C₃-C₈, heteroalquilo C₁-C₆, heteroalquenilo C₁-C₆, heteroalquinilo C₁-C₆, heterociclo, arilo y heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en R^4 , R^5 y R^6 , dicho arilo y heteroarilo en la definición de R^6 están cada uno también opcionalmente fusionados con un heterociclo no aromático opcionalmente sustituido o un carbociclo no aromático opcionalmente sustituido o R^6 es $-\text{OR}^L$ o $-\text{NR}^P\text{R}^L$;
 R^H se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y haloalquilo C₁-C₃;
 cada R^1 se selecciona por separado del grupo que consiste en halógeno, ciano, un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, un alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido, un haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido y un heteroarilo opcionalmente sustituido;
 cada R^2 se selecciona por separado del grupo que consiste en halógeno, $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{OR}^1$, $-(\text{CH}_2)_m\text{OR}^1$, $-\text{NR}^L\text{R}^K$, $-(\text{CH}_2)_m\text{SR}^1$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^L$, $-(\text{CH}_2)_m\text{R}^L$, un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, un haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido y un cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido, donde dicho cicloalquilo C₃-C₇ también se fusiona opcionalmente con arilo o heteroarilo;
 cada R^3 se selecciona por separado del grupo que consiste en halógeno, $-(\text{CH}_2)_m\text{OR}^6$, $-\text{NR}^L\text{C}(=\text{O})\text{R}^M$, $-\text{NR}^L\text{C}(=\text{O})\text{OR}^M$, $-\text{NR}^L\text{C}(=\text{O})\text{NR}^N\text{R}^O$, $-\text{NR}^N\text{R}^O$, $-(\text{CH}_2)_m\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^M$, $-(\text{CH}_2)_m\text{NHS}(\text{O})_{0-2}\text{R}^M$, $-(\text{CH}_2)_m\text{NO}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{R}^P$, alquil C₁-C₆ alcoxi C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, haloalquilo C₁-C₆, heterociclo, arilo, heterociclilo policíclico y heteroarilo, dicho heterociclo, aril heterociclilo policíclico y heteroarilo en la definición de R^3 están cada uno opcionalmente sustituidos con halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^M$ o $-\text{NR}^L\text{R}^K$;

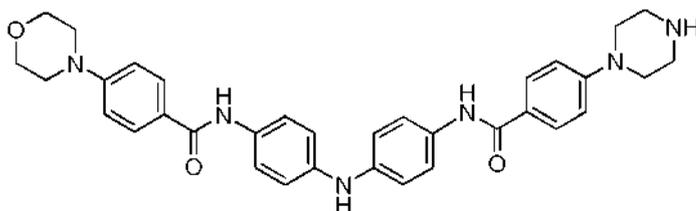
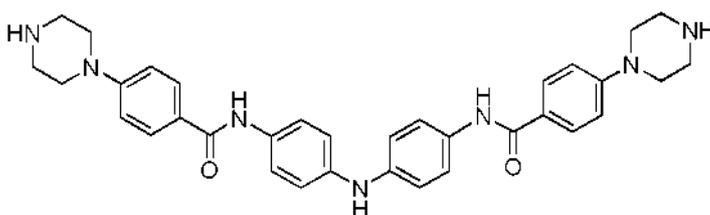
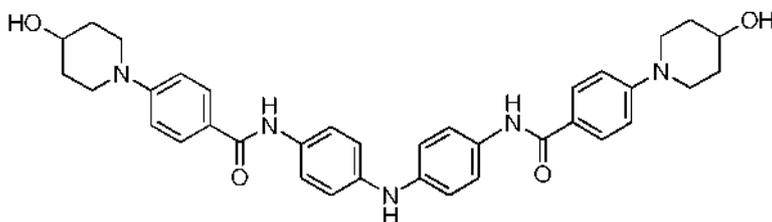
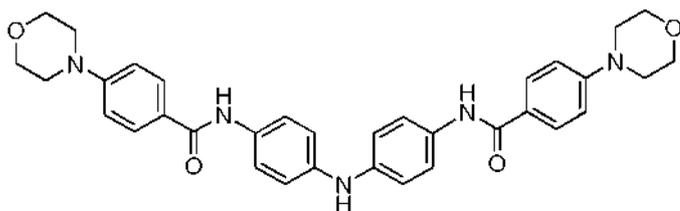
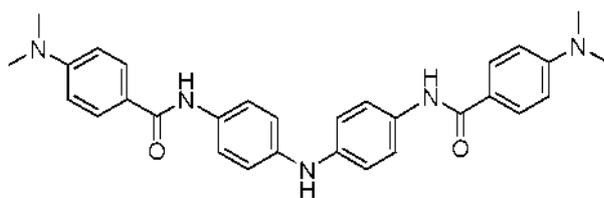
- cada R^4 se selecciona por separado del grupo que consiste en halógeno, ciano, un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, un alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido, un haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido y un heteroarilo
- 5 opcionalmente sustituido; cada R^5 se selecciona por separado del grupo que consiste en halógeno, $-O(CH_2)_mOR^1$, $-(CH_2)_mOR^1$, $-NR^jR^k$, $-(CH_2)_mSR^1$, $-(CH_2)_mC(=O)R^L$, $-(CH_2)_mR^L$, un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido, un haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido y un heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;
- 10 cada R^6 se selecciona por separado del grupo que consiste en halógeno, $-NR^L C(=O)R^M$, $-NR^L C(=O)OR^M$, $-NR^L C(=O)NR^N R^O$, $-NR^N R^O$, $-(CH_2)_mS(O)_{0-2}R^M$, $-(CH_2)_mNHS(O)_{0-2}R^M$, $-(CH_2)_mNO_2$, $-(CH_2)_mCN$, $-(CCH_2)_mR^P$, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, haloalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, heterociclo, arilo, heterociclilo policíclico y heteroarilo, dicho heterociclo, arilo, heterociclilo policíclico y heteroarilo en la definición de R^6 están cada uno opcionalmente sustituidos con halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, $-C(=O)OR^M$ o $-NR^jR^k$;
- 15 cada R^I se selecciona por separado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₇, haloalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆ y heterohaloalquilo C₁-C₆;
- cada $-NR^jR^k$ se selecciona por separado, en donde R^j y R^k se seleccionan cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, $-(CH_2)_mOR^{JA}$, $-(CH_2)_mNR^jR^k$, $-(CH_2)_mR^k$, cicloalquilo C₃-C₇, heterociclo, arilo y heteroarilo, dicho cicloalquilo C₃-C₇, heterociclo,
- 20 arilo y heteroarilo en la definición de R^j y R^k están cada uno opcionalmente sustituidos, de modo independiente, con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, arilo y heteroarilo, dicho sustituyente de arilo y heteroarilo de R^j y R^k están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más halo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o $-(CH_2)_mNR^kR^k$; o $-NR^jR^k$ es un heterociclo no aromático opcionalmente sustituido ligado a través de un átomo de nitrógeno;
- 25 cada R^{JA} se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆; cada $-NR^jR^k$ se selecciona por separado, en donde R^j y R^k se seleccionan cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆;
- cada $-NR^kR^k$ se selecciona por separado, en donde R^k y R^k se seleccionan cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆;
- 30 cada R^M se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un alquenilo C₂-C₄ opcionalmente sustituido, un alquinilo C₂-C₄ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido y $-(CH_2)_mR^P$;
- cada $-NR^N R^O$ se selecciona por separado, en donde R^N y R^O se seleccionan cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, $-(CH_2)_mNR^N R^N$, arilo y heteroarilo, dicho arilo y heteroarilo en la definición
- 35 de R^N y R^O están cada uno opcionalmente sustituidos, de modo independiente, con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-(CH_2)_mNR^O R^O$, halo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, arilo y heteroarilo, dicho sustituyente de arilo y heteroarilo de R^N y R^O están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más halo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o $-NR^N R^N$,
- 40 cada $-NR^N R^N$ se selecciona por separado, en donde R^N y R^N se seleccionan cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆;
- cada $-NR^O R^O$ se selecciona por separado, en donde R^O y R^O se seleccionan cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆;
- 45 cada R^P se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆;
- cada R^L se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en cicloalquilo C₃-C₇, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_mOR^{LA}$, $-(CH_2)_mNR^L R^L$, arilo y heteroarilo, dicho arilo y heteroarilo en la definición de R^L están cada uno opcionalmente sustituidos, de modo independiente,
- 50 con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, $-(CH_2)_mNR^L R^L$, arilo y heteroarilo, dicho sustituyente de arilo y heteroarilo de R^L están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más halo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o $-(CH_2)_mNR^L R^L$;
- cada R^{LA} se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆; R^{LB} y R^{LC} se seleccionan cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en
- 55 hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y heteroalquenilo C₁-C₆, dicho alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y heteroalquenilo C₁-C₆ cada uno opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, ciano o $-(CH_2)_mC(=O)OH$; o $-NR^L R^L$ es un heterociclo no aromático opcionalmente sustituido ligado a través de un átomo de nitrógeno;
- cada $-NR^L R^L$ se selecciona por separado, en donde R^L y R^L se seleccionan cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, arilo, heteroarilo y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido,
- 60 dicho arilo y heteroarilo en la definición de R^L y R^L están cada uno opcionalmente sustituidos con alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆; o $-NR^L R^L$ es un heterociclo no aromático opcionalmente sustituido ligado a través de un átomo de nitrógeno;
- cada $-NR^L R^L$ se selecciona por separado, en donde R^L y R^L se seleccionan cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆; o $-NR^L R^L$ es un heterociclo no aromático
- 65 opcionalmente sustituido ligado a través de un átomo de nitrógeno;

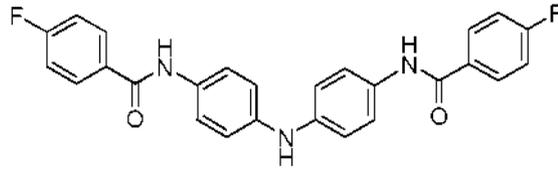
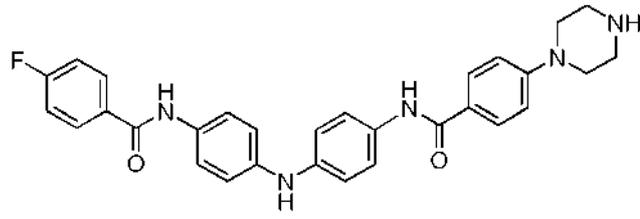
R^R se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, un arilo opcionalmente sustituido y un heteroarilo opcionalmente sustituido; y

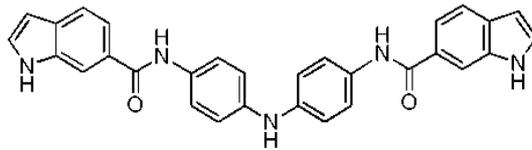
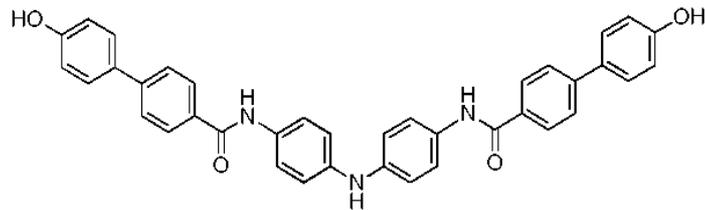
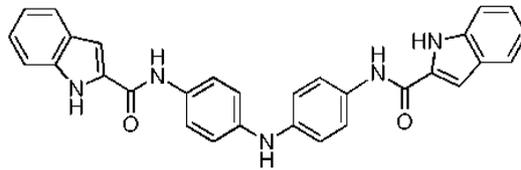
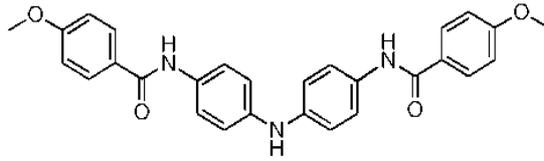
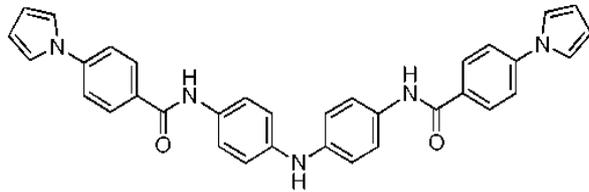
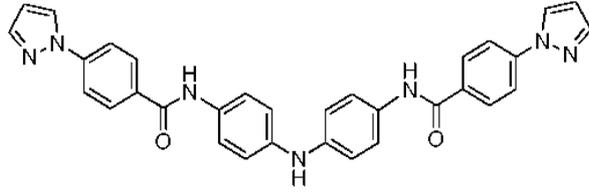
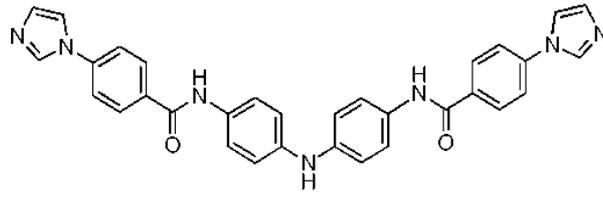
cada m es, de modo independiente, 0, 1, 2 o 3;

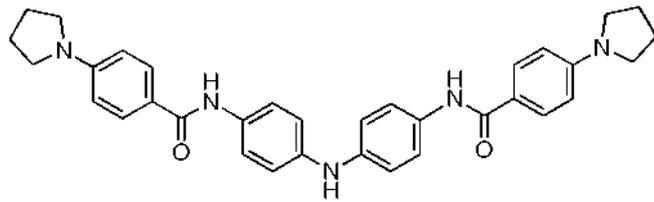
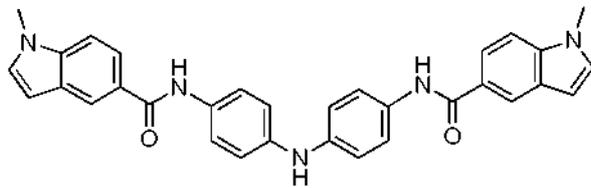
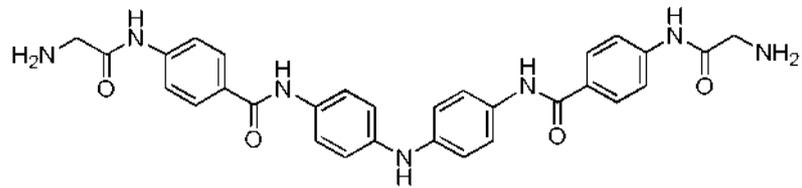
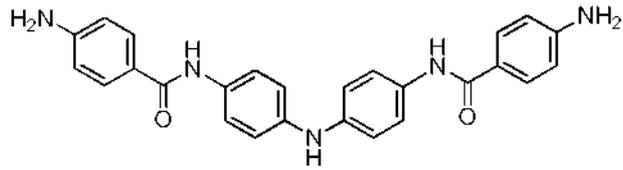
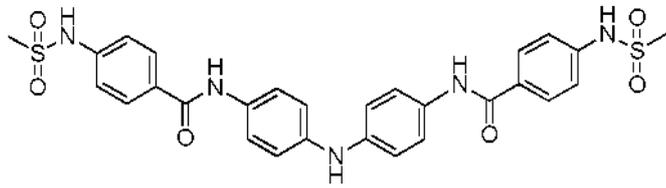
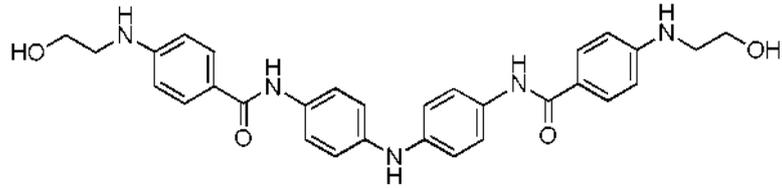
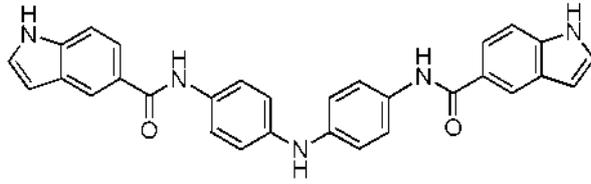
y en donde, a menos que se indique otra cosa, opcionalmente sustituido se refiere a un grupo en donde ninguno, uno o más de uno de los átomos de hidrógeno fueron reemplazados por uno o más grupos seleccionados, de modo individual e independiente, de: alquilo, alquenoilo, cicloalquenoilo, alquinoilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, alquenoilo-, arilalquiloNH-, alquenoiloO-, cicloalquiloC(=O)-, arilC(=O)-, arilC(=O)NH-, arilNHC(=O)-, aril(CH₂)₀₋₃O(CH₂)₀₋₃-, HO(CH₂)₁₋₃NH-, HO(CH₂)₁₋₃O-, HO(CH₂)₁₋₃-, HO(CH₂)₁₋₃O(CH₂)₁₋₃-, C(=O)NHNH₂, heteroarilo, heterociclo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halo, carbonilo, oxo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxilo, O-carboxilo, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, sililo, trihalometansulfonilo y amino.

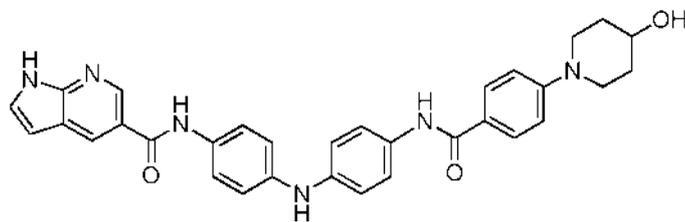
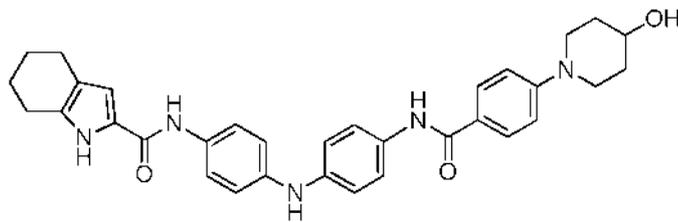
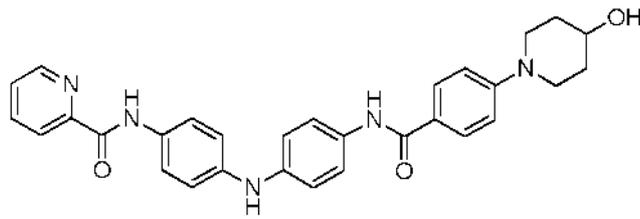
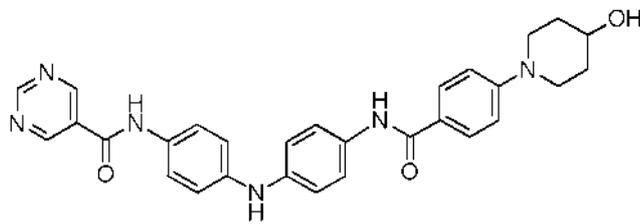
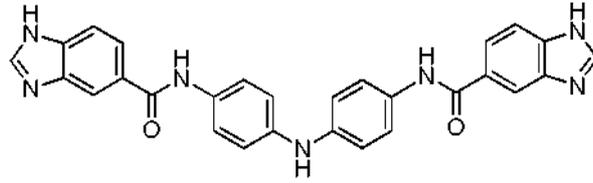
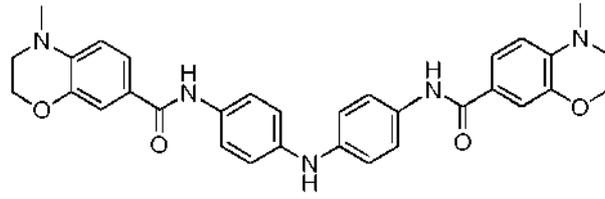
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la estructura de:

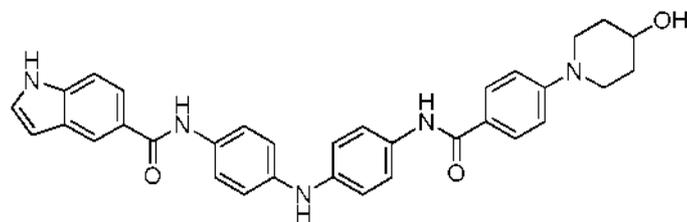
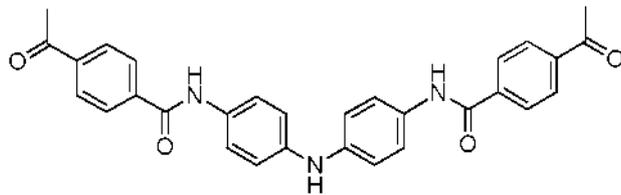
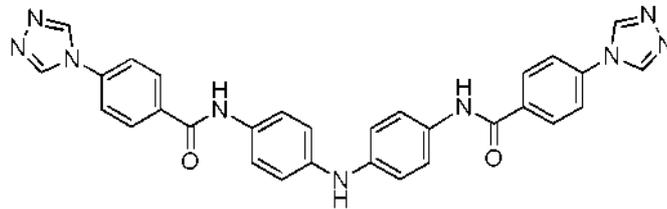
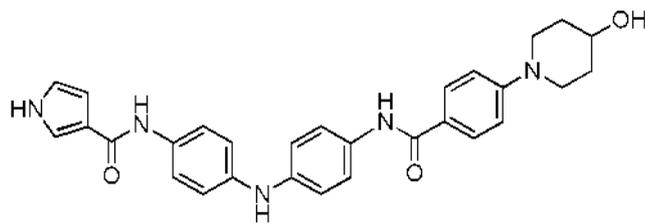
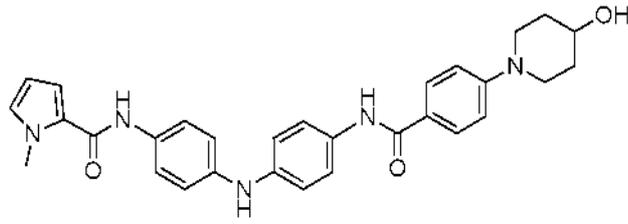
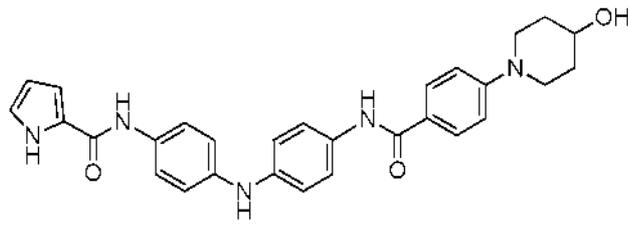


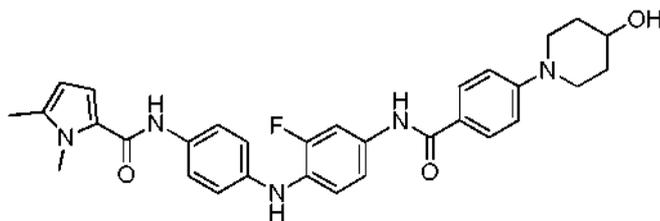
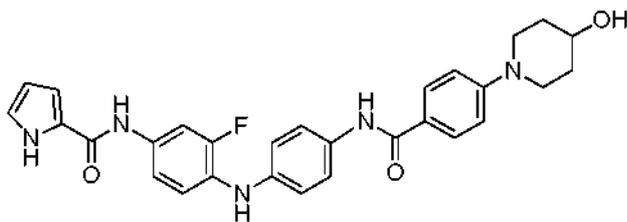
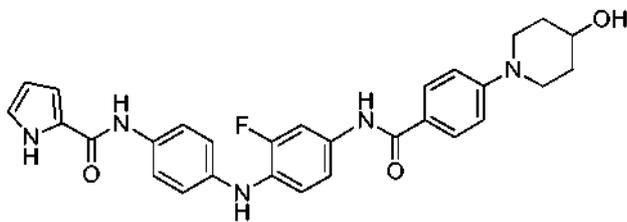
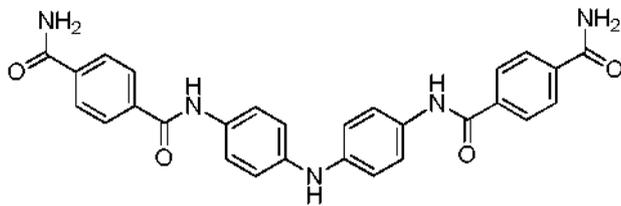
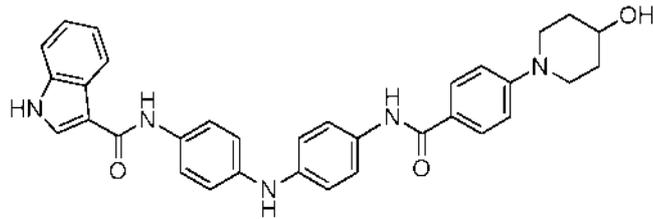
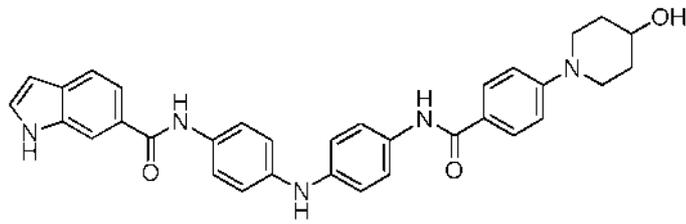


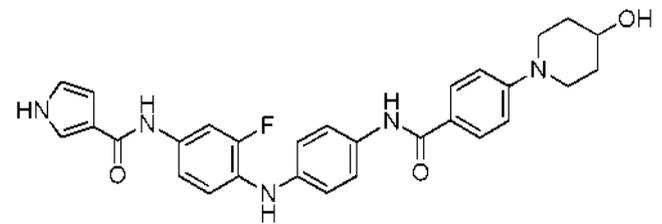
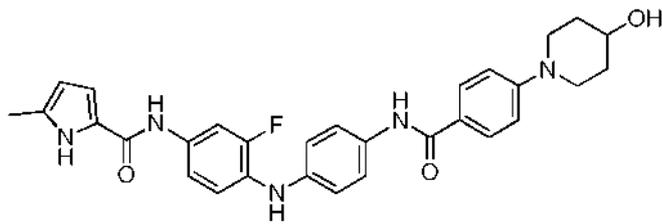
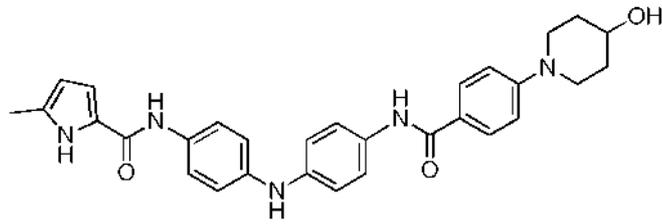
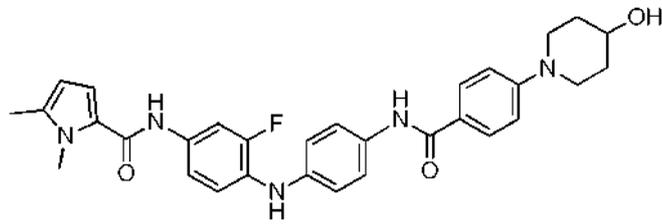
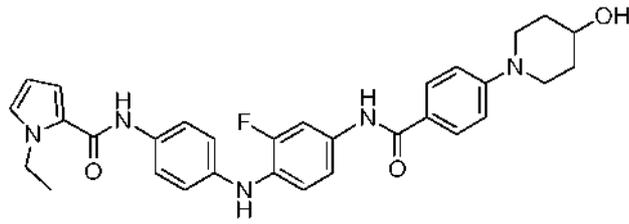
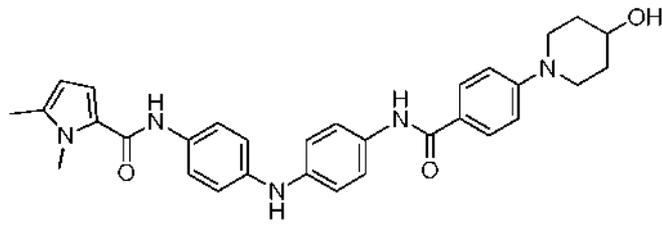


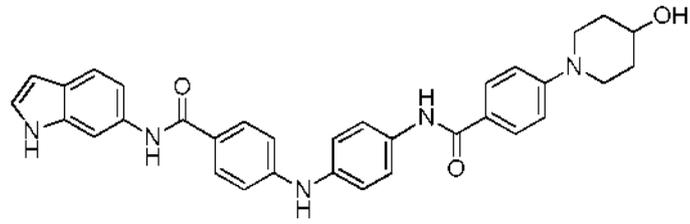
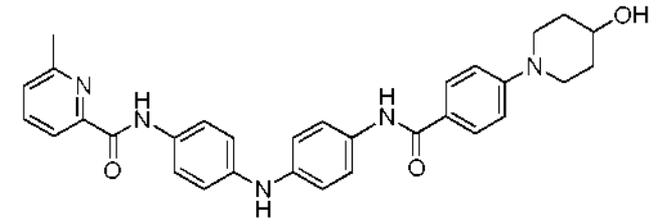
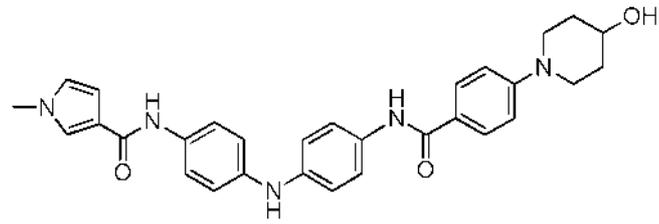
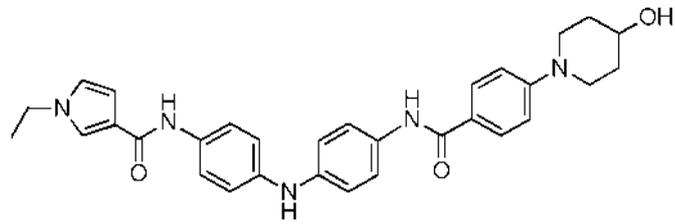
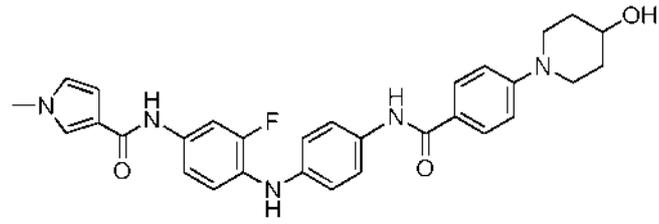
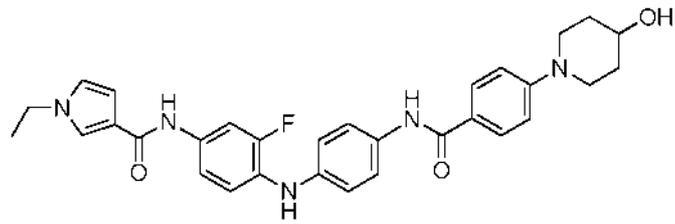


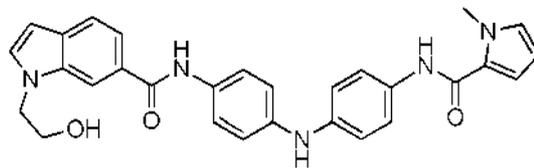
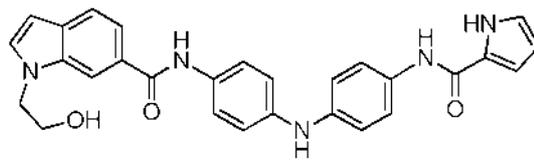
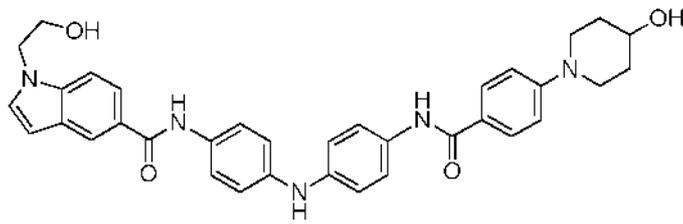
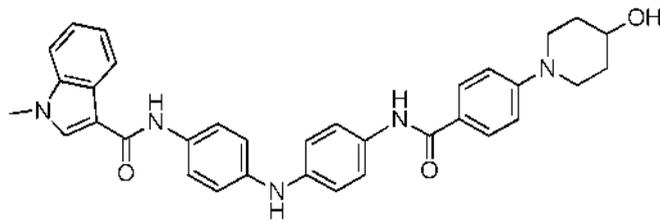
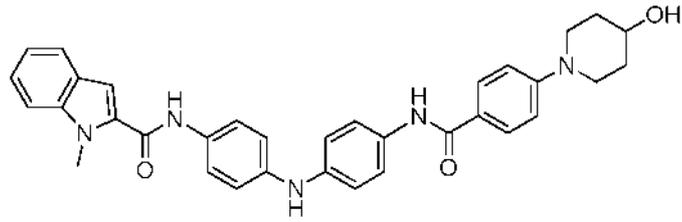
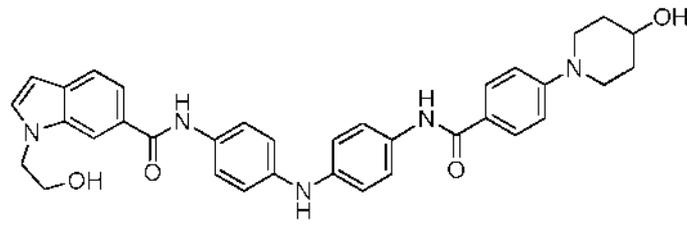


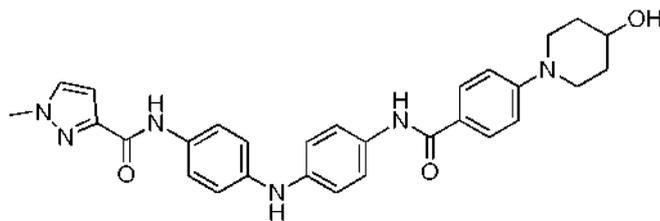
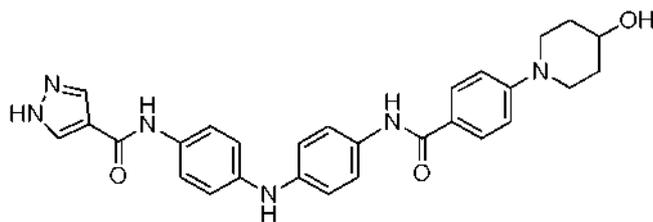
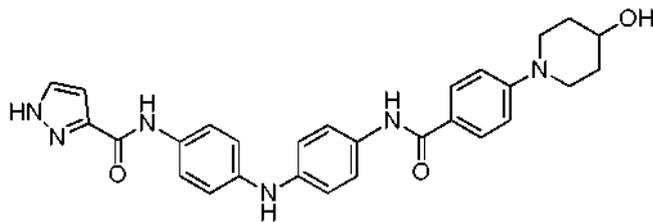
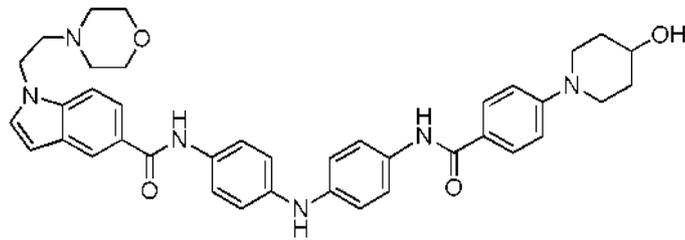
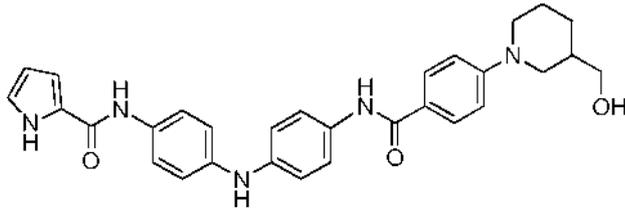
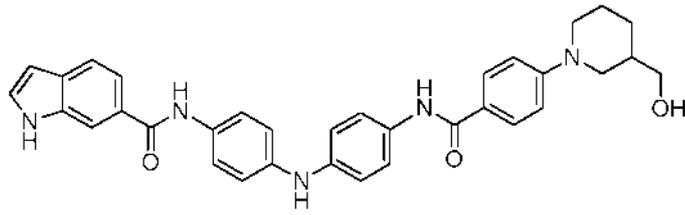


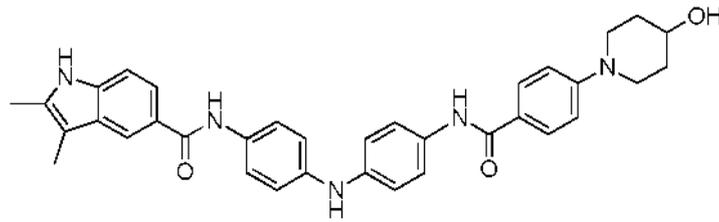
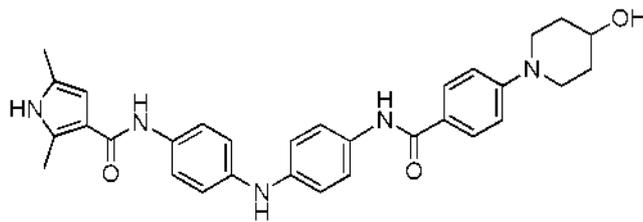
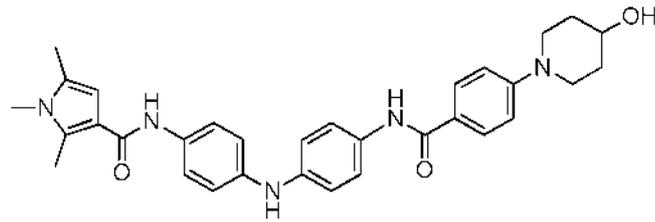
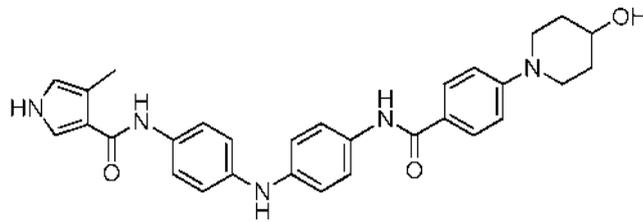
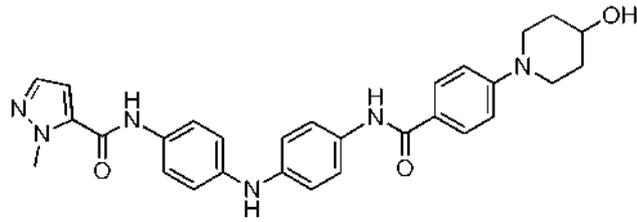
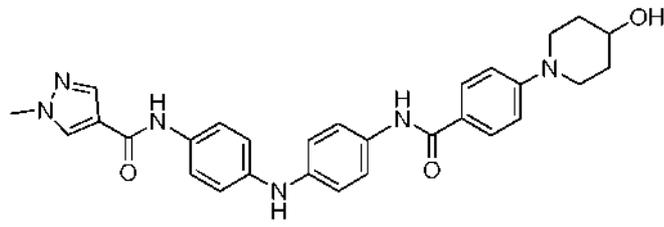


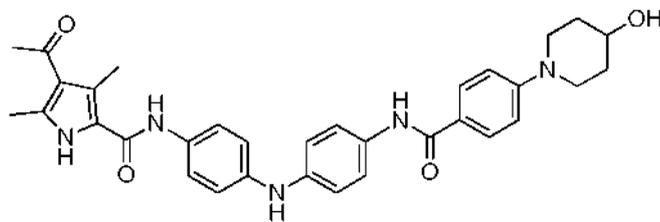
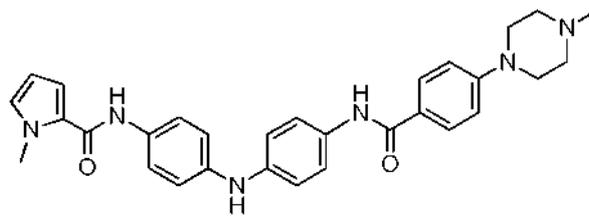
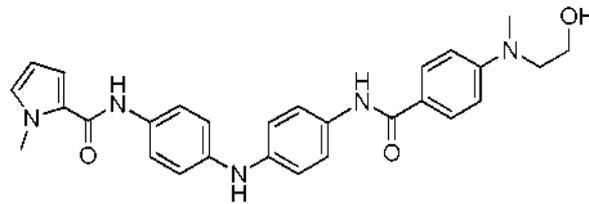
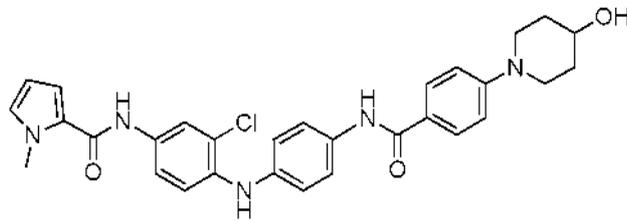
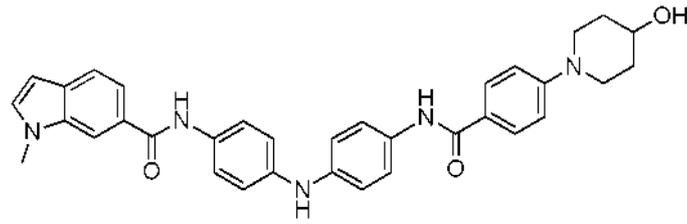
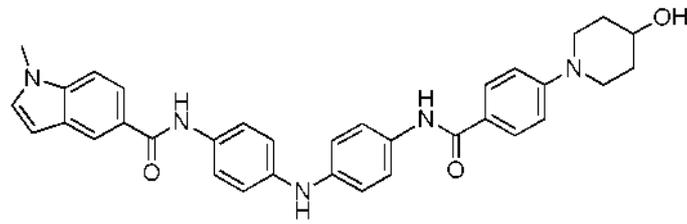


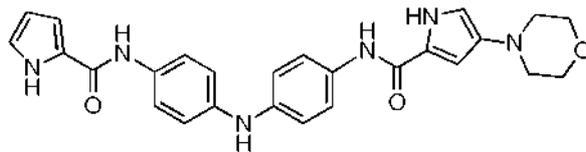
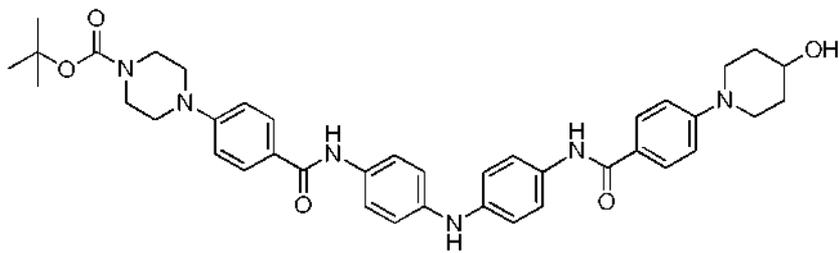
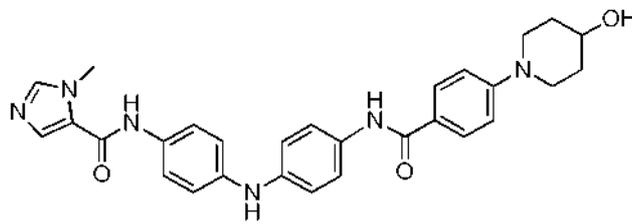
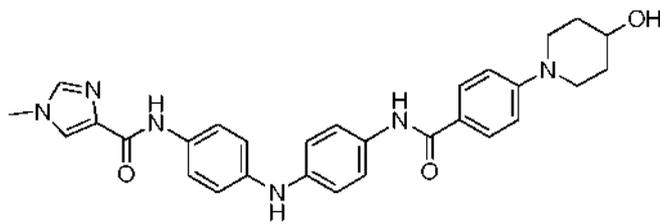
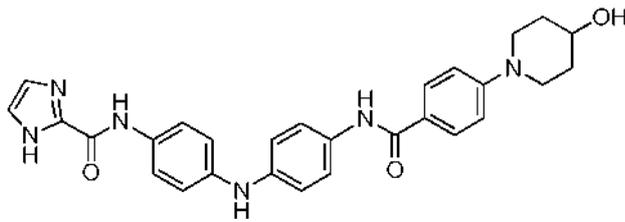
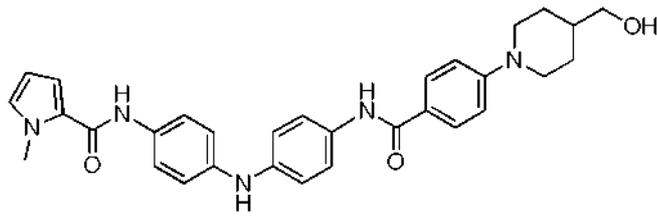


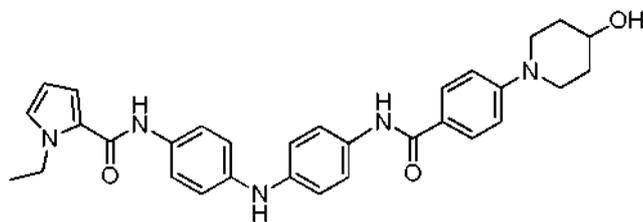
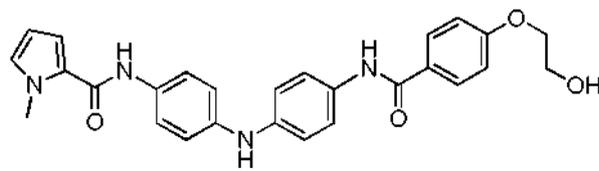
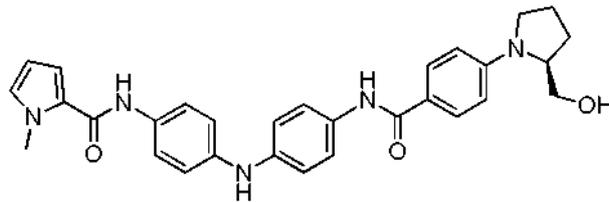
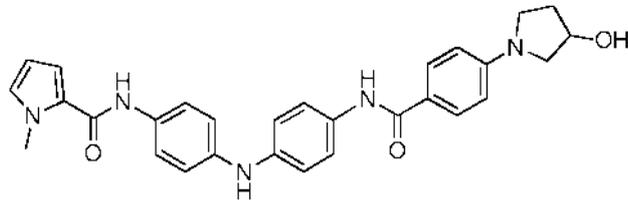
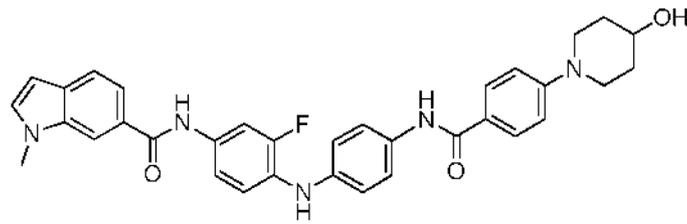
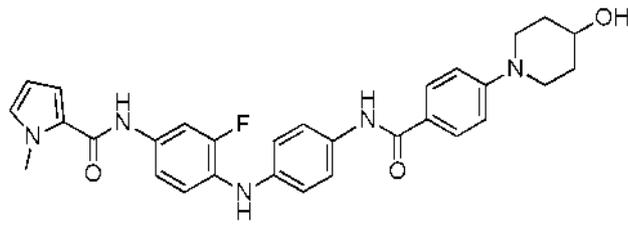


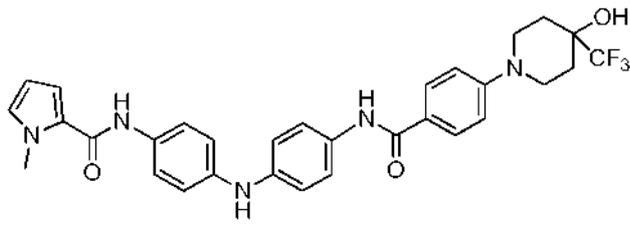
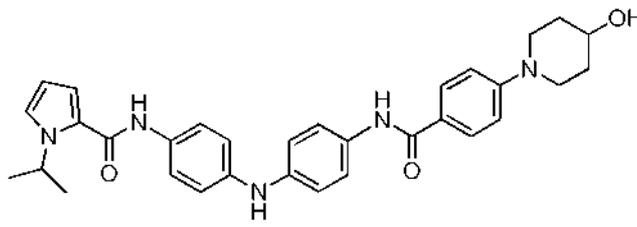
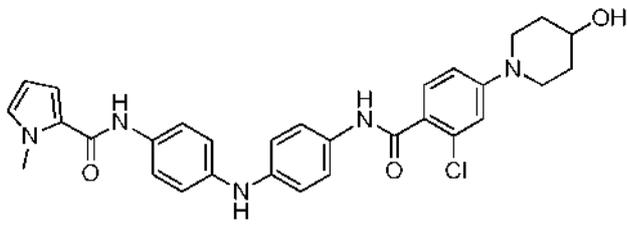
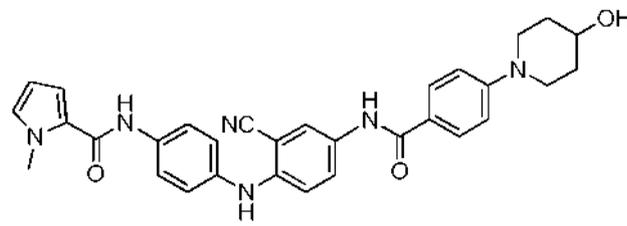
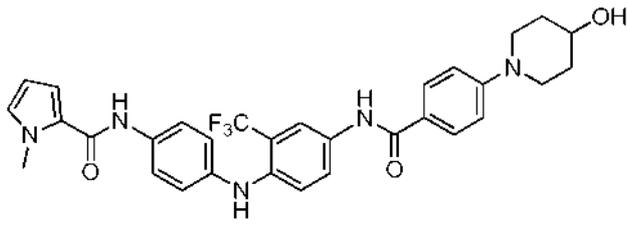
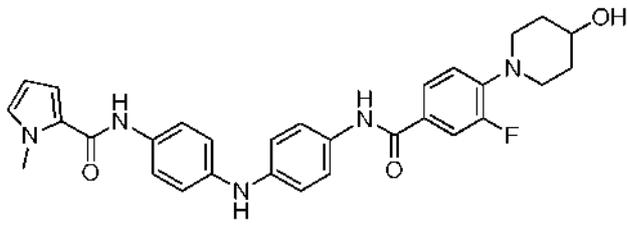


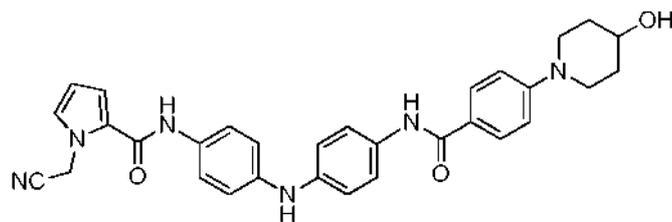
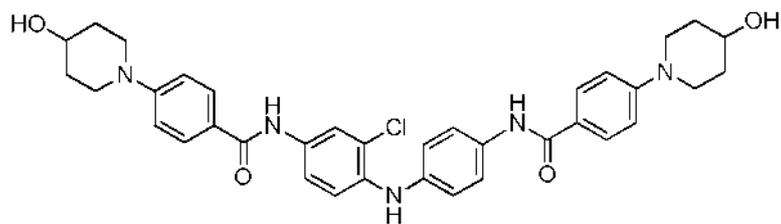
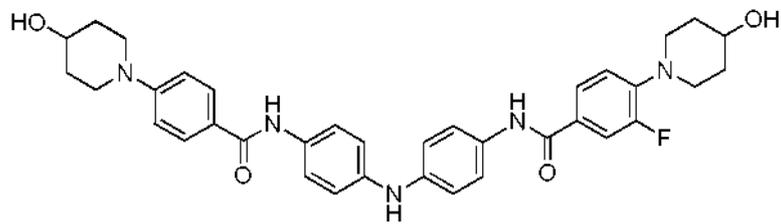
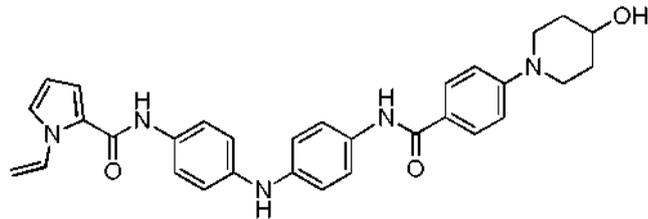
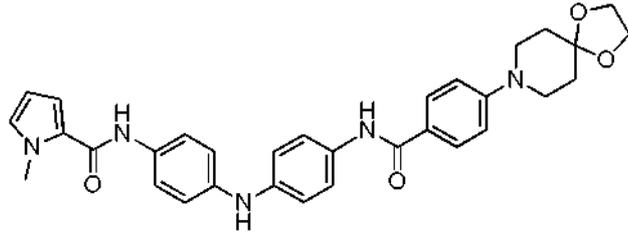
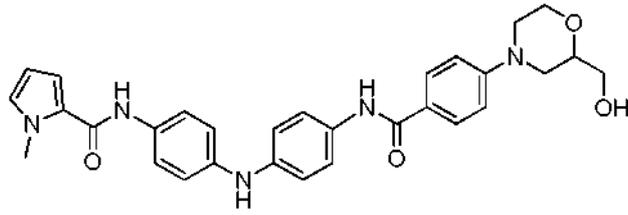


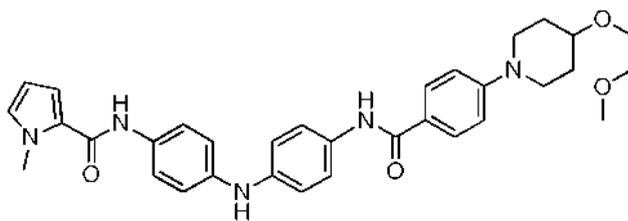
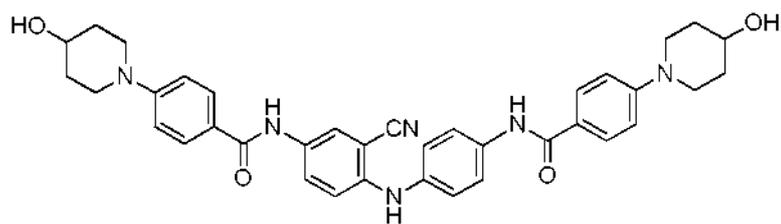
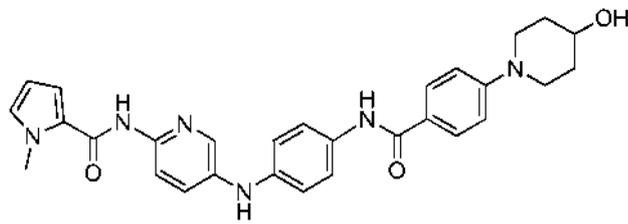
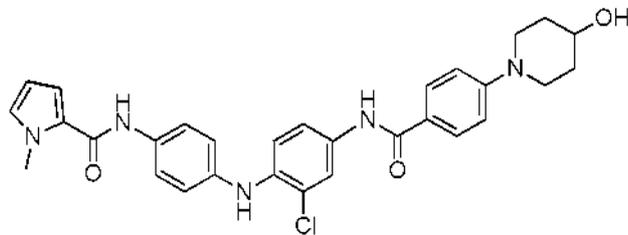
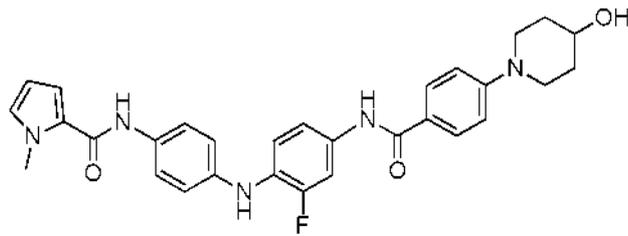
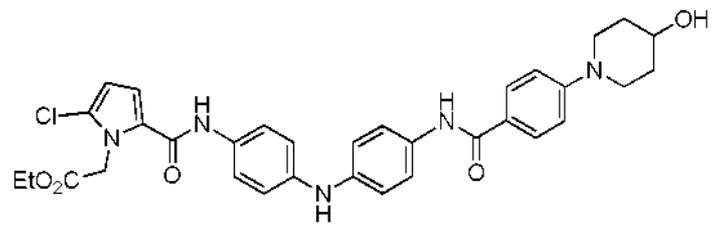


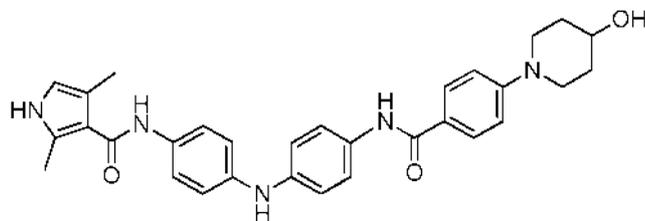
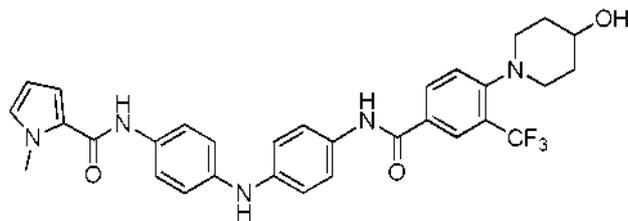
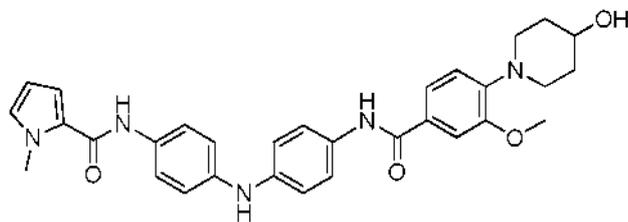
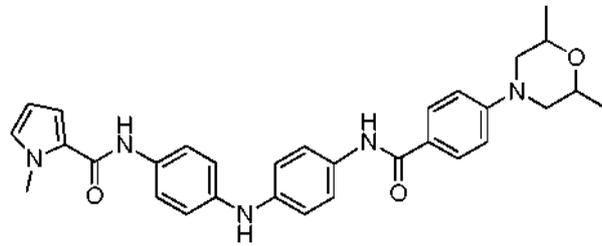
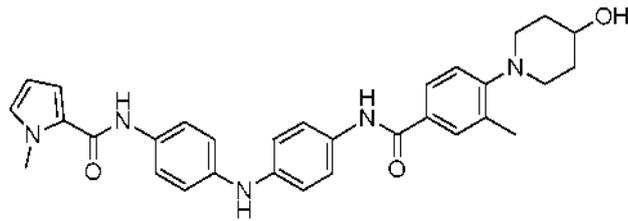
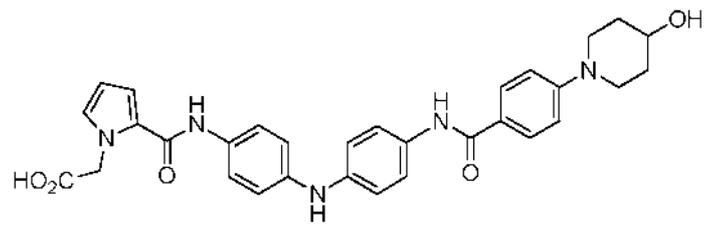


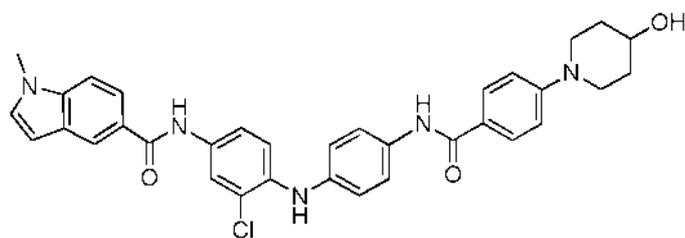
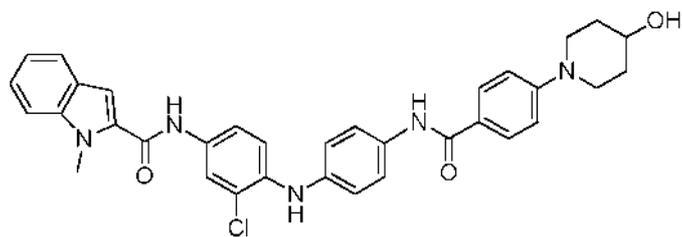
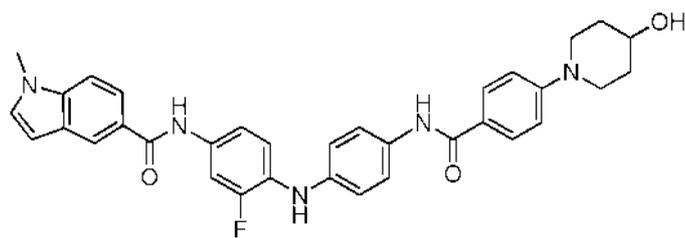
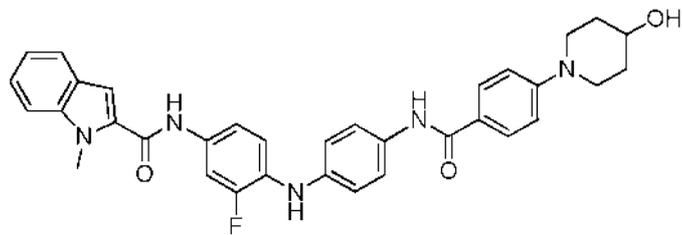
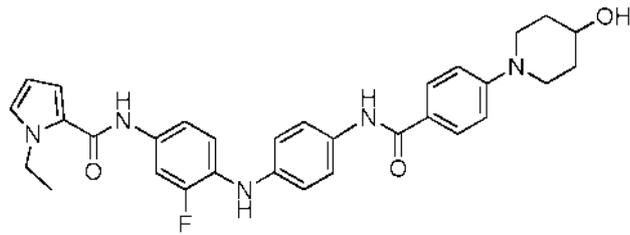
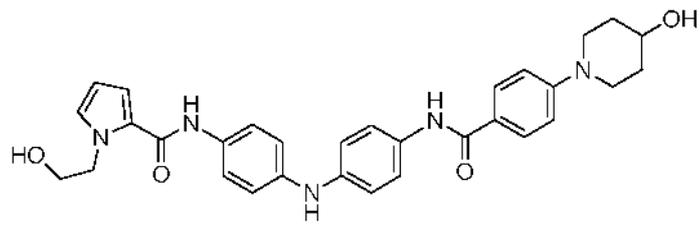


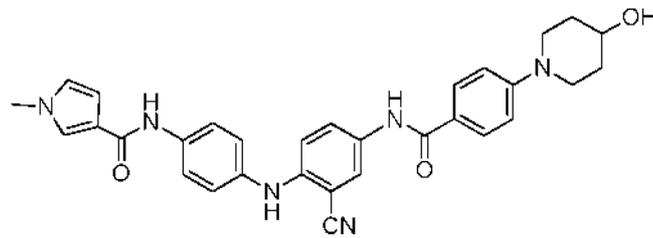
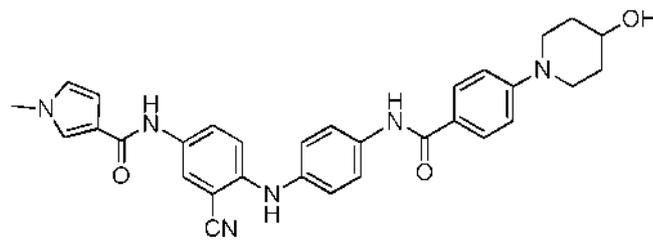
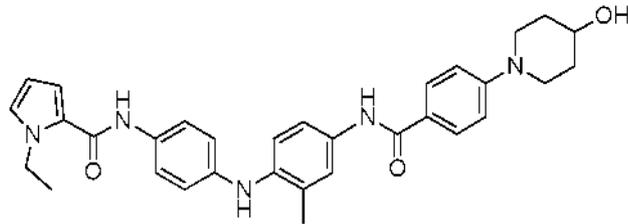
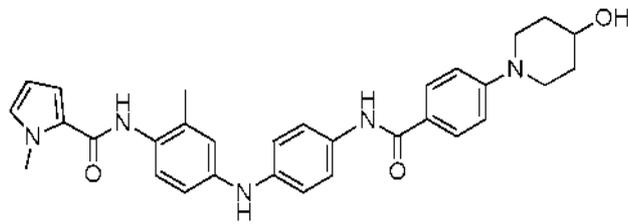
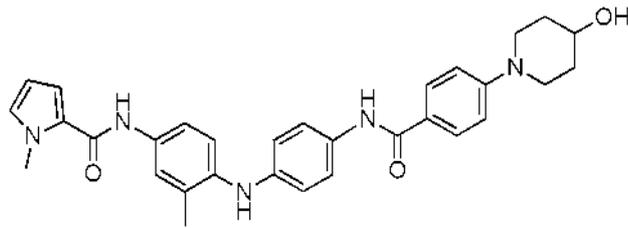
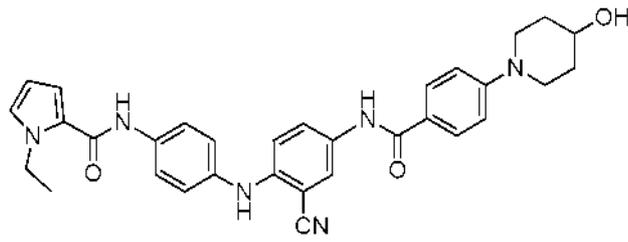


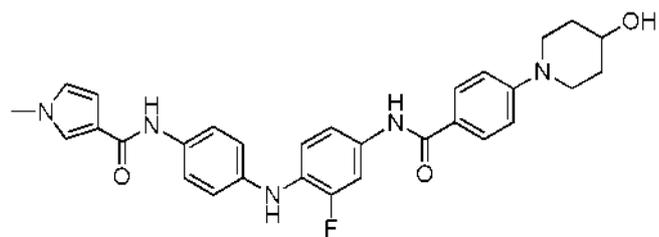
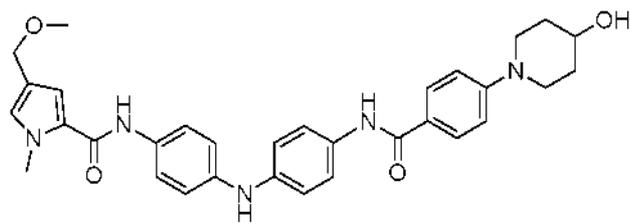
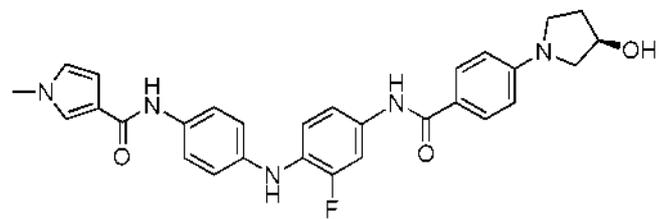
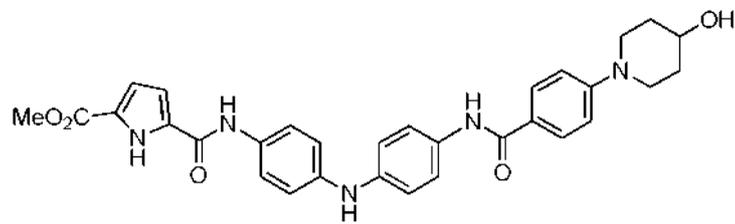
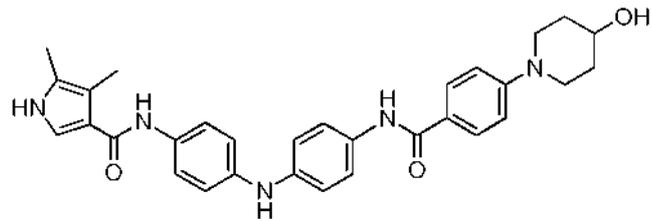
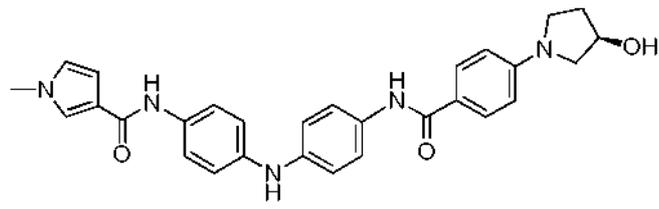


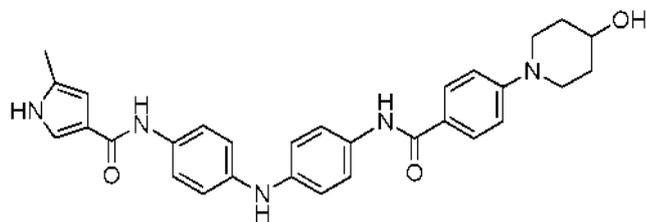
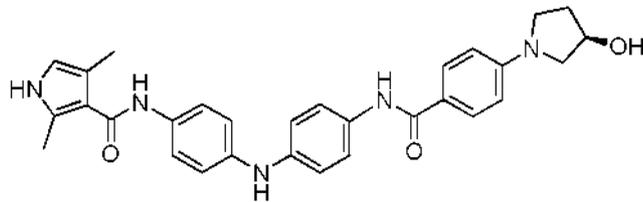
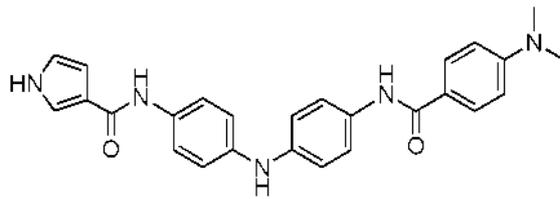
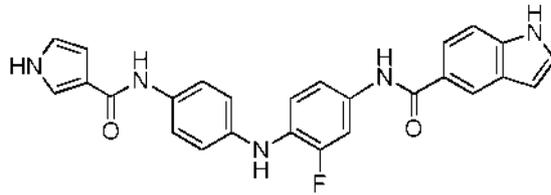
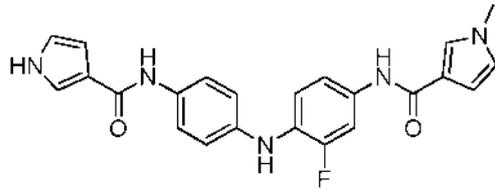
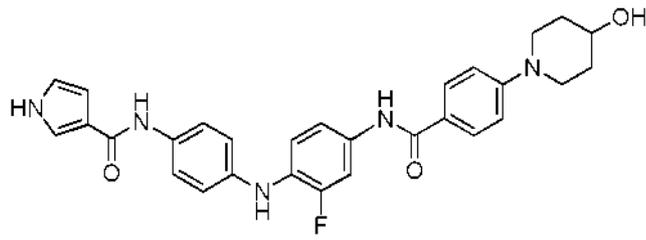


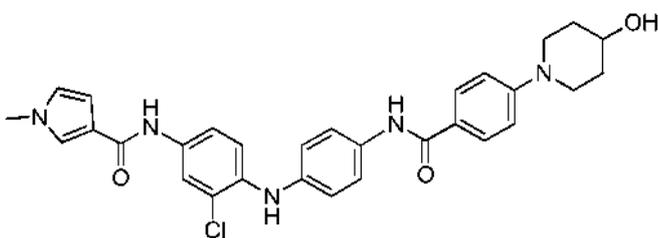
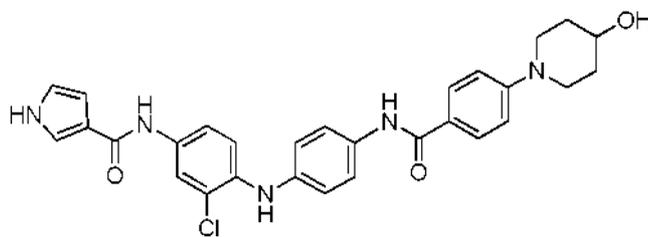
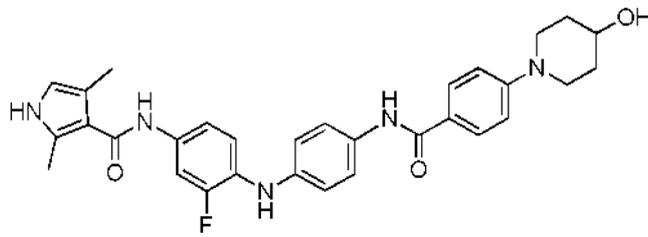
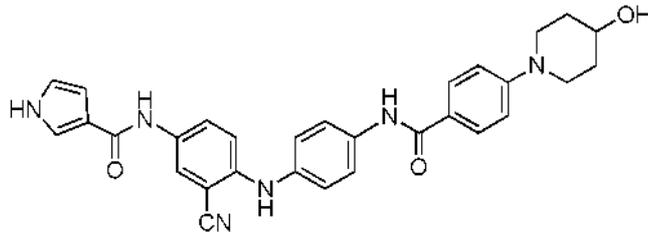
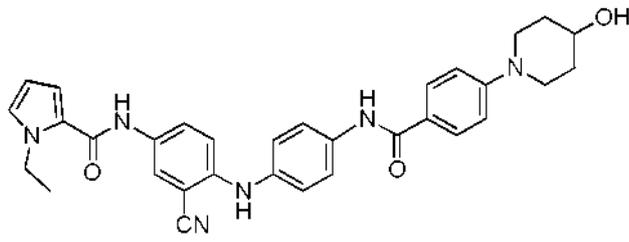


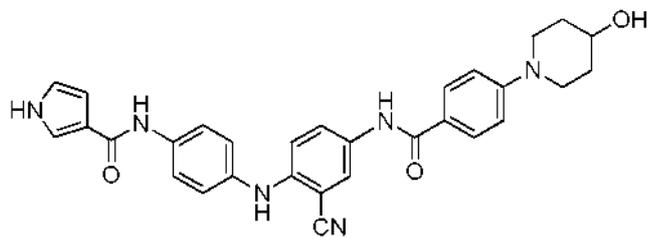
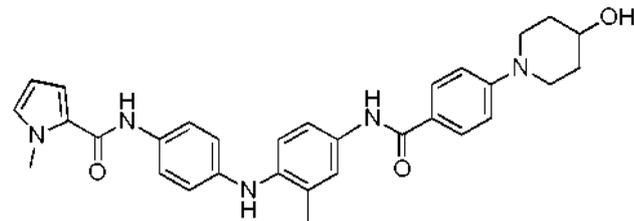
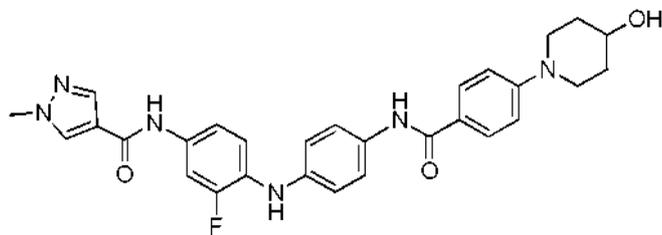
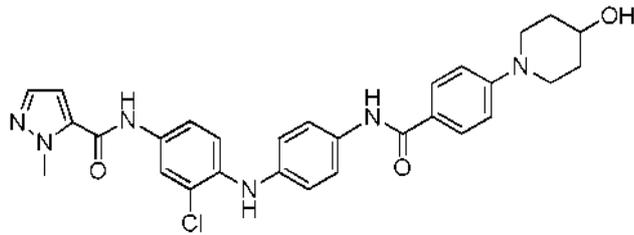
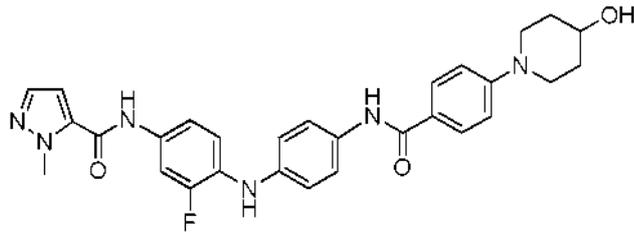
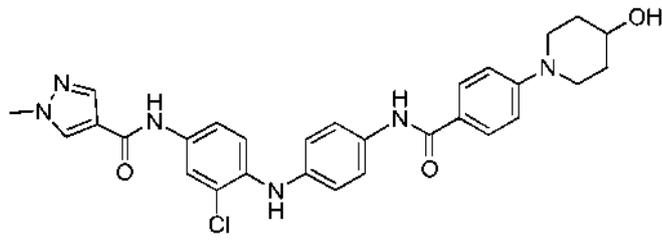


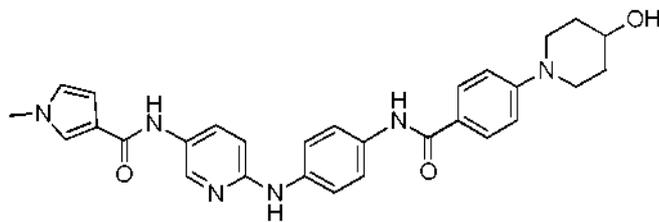
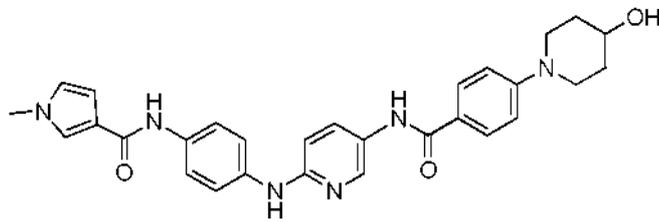
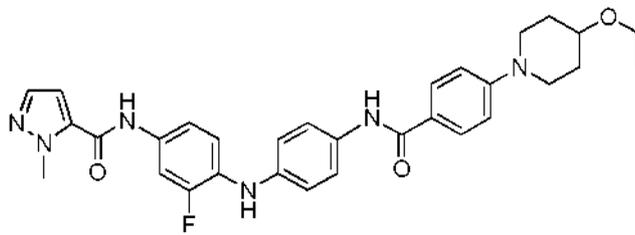
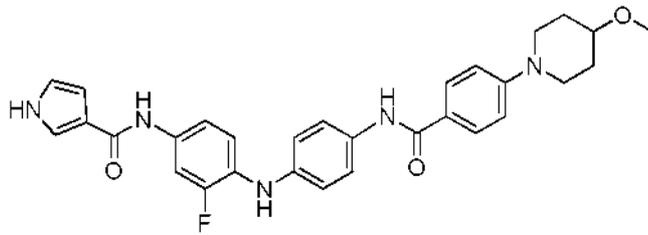
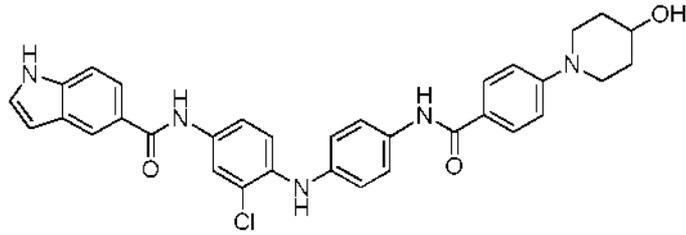
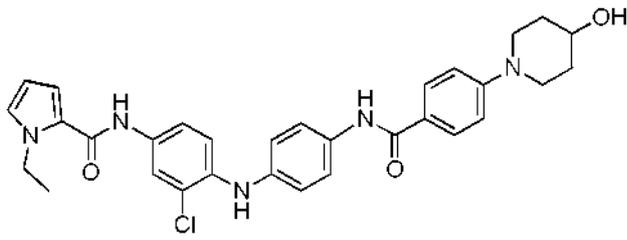


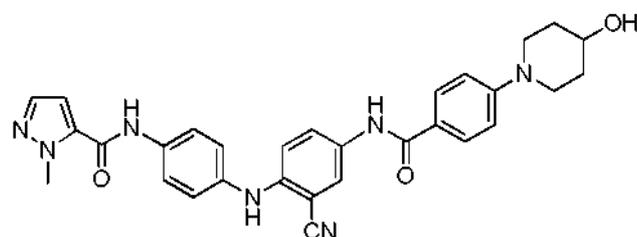
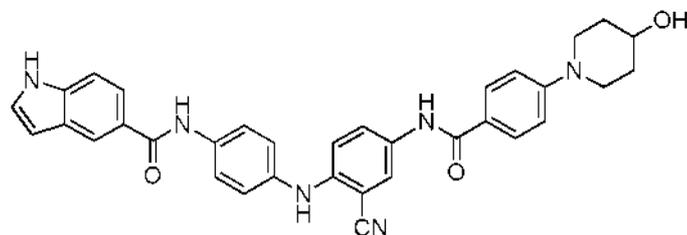
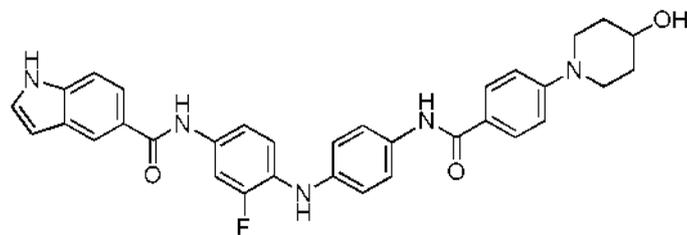
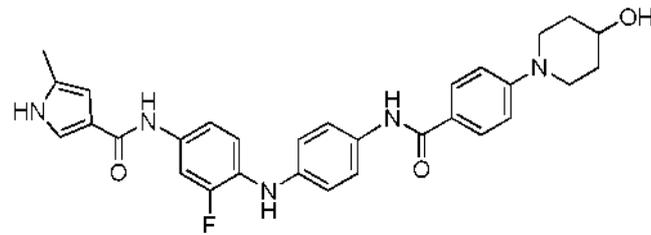
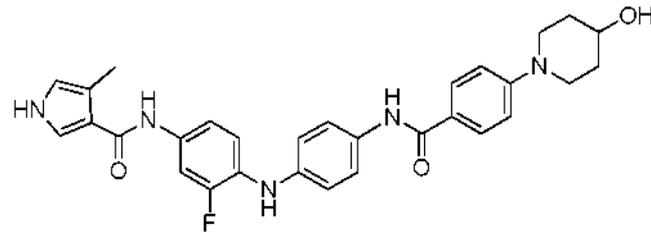
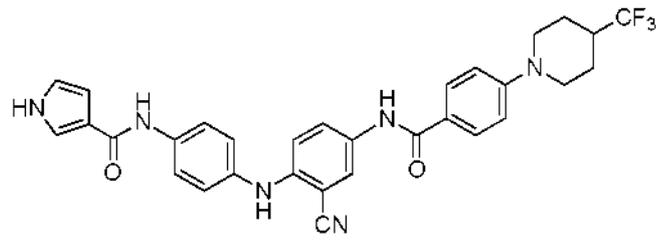


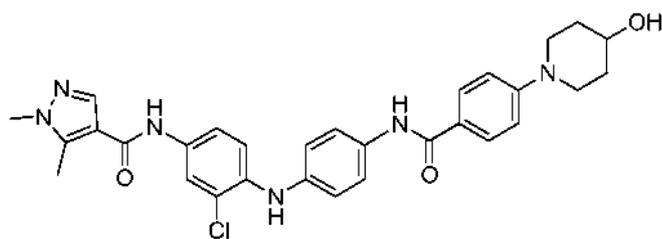
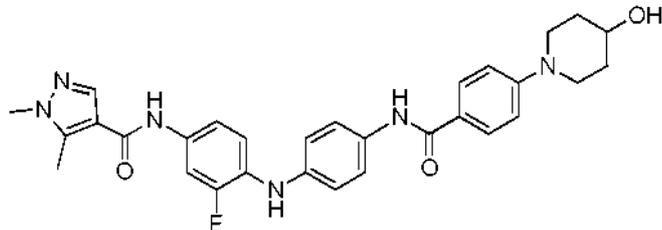
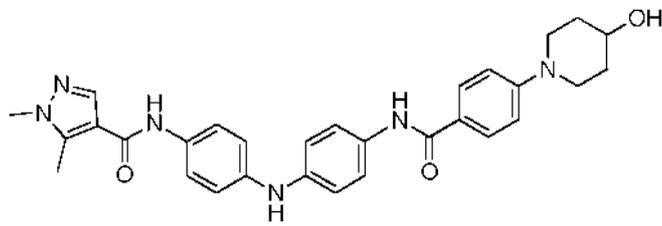
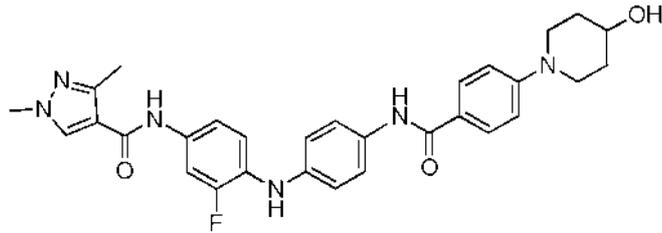
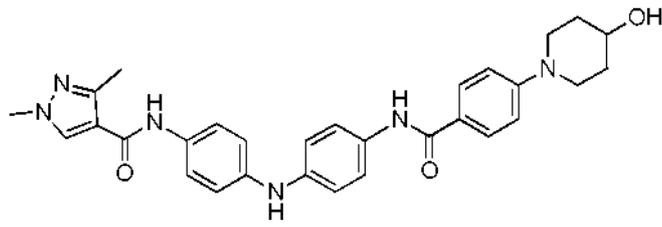


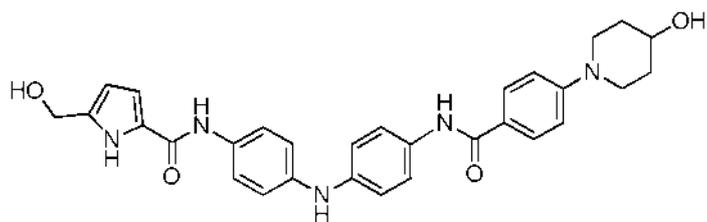
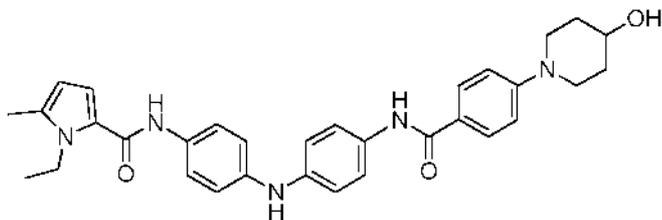
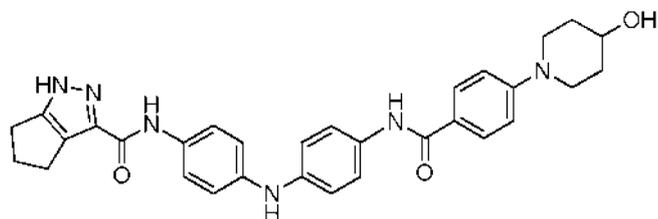
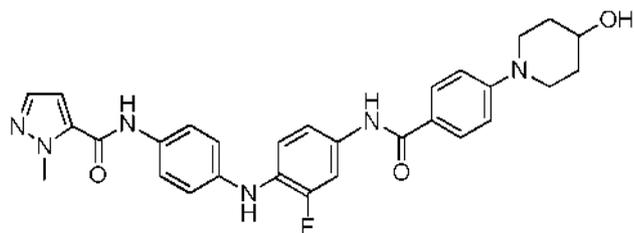
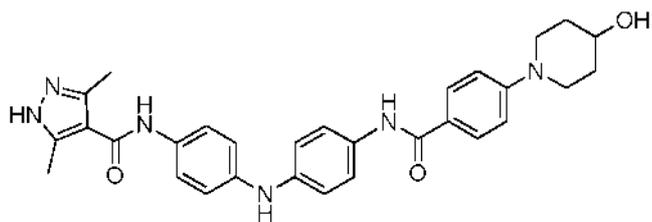
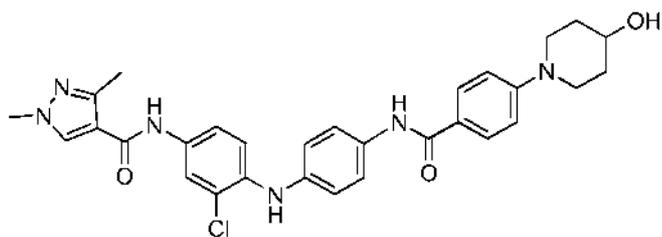


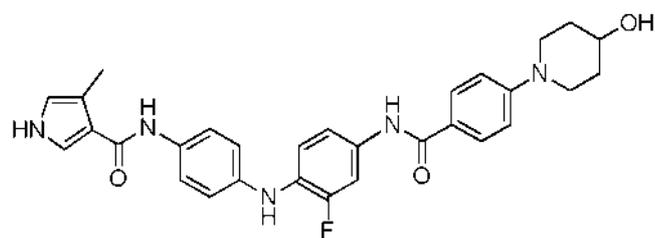
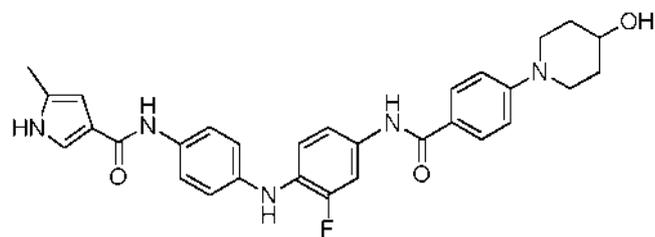
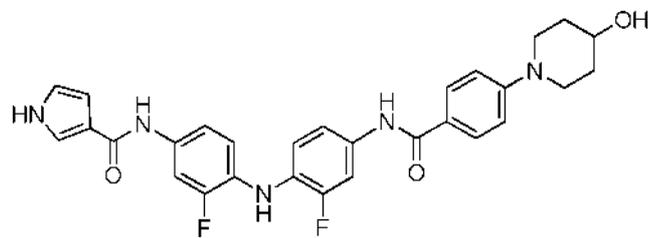
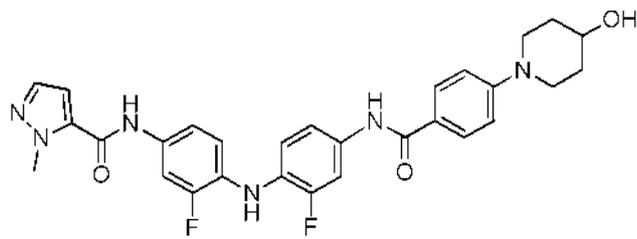
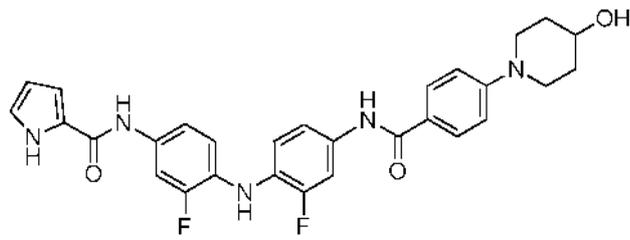
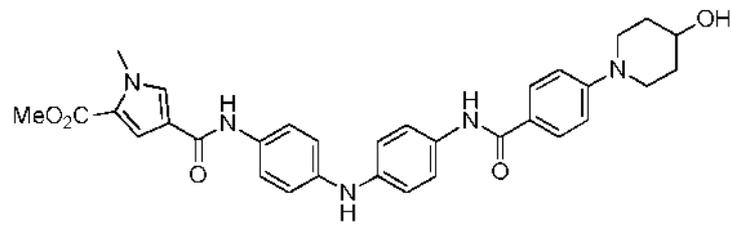


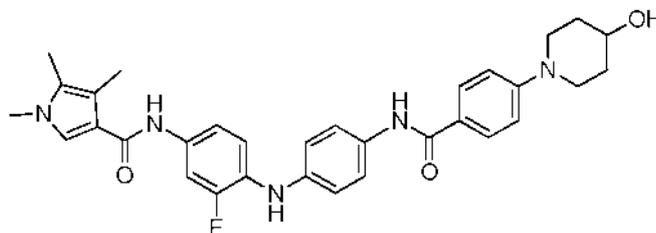
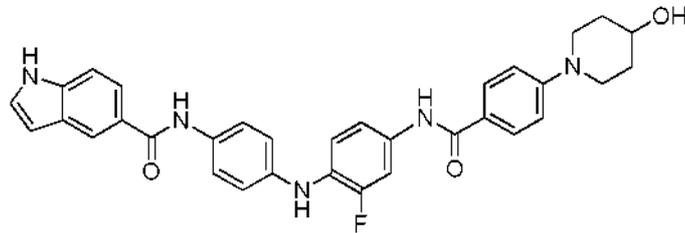
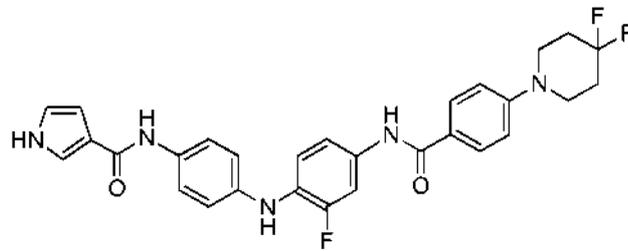
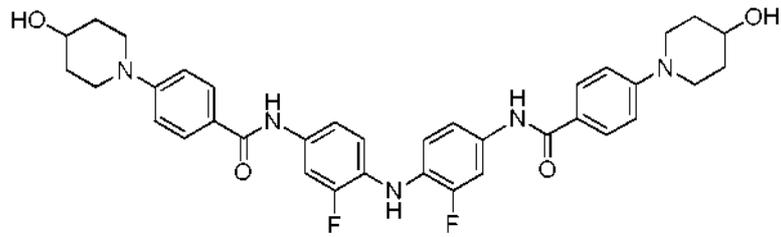
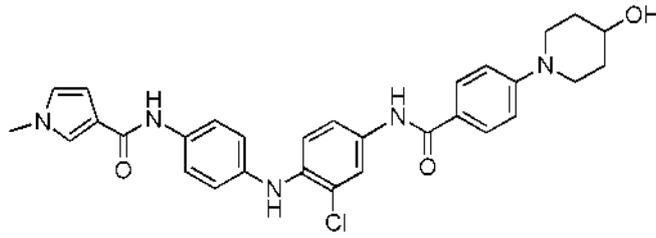
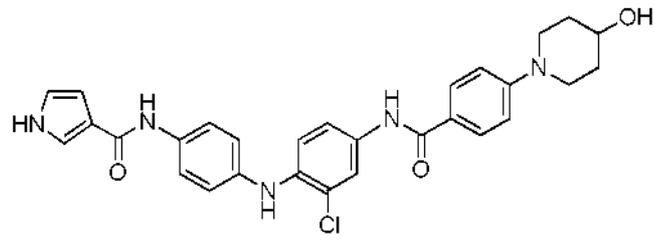










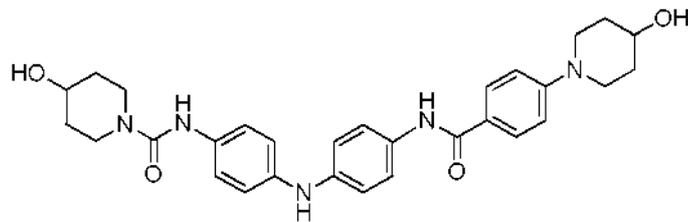
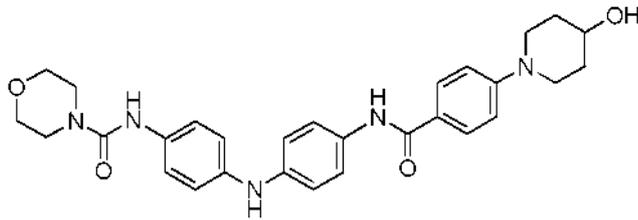
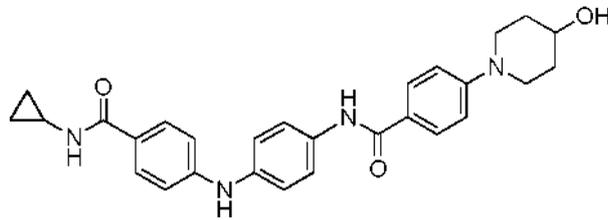
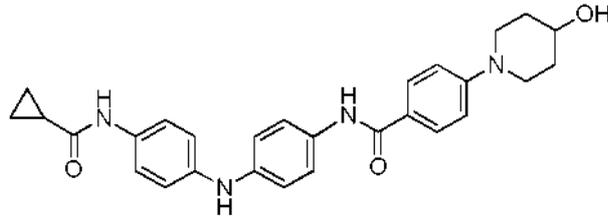


y sus sales farmacéuticamente aceptables.

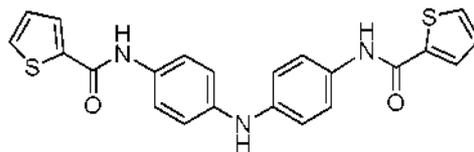
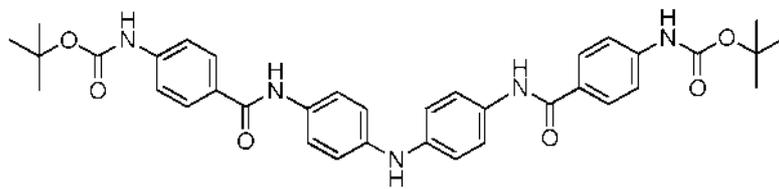
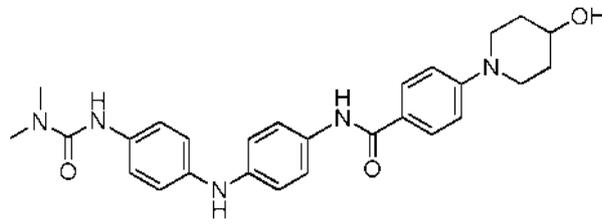
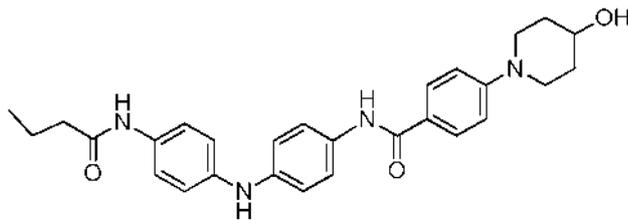
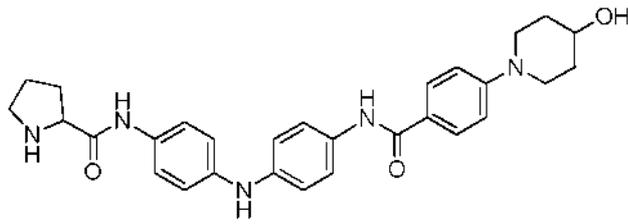
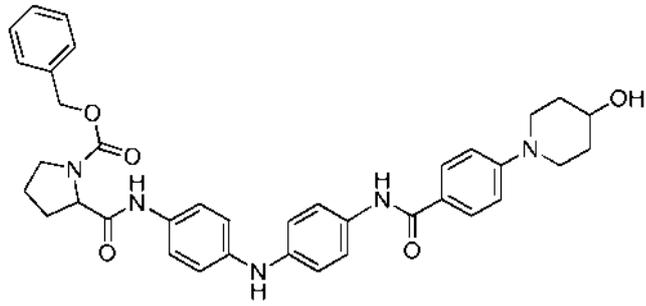
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,

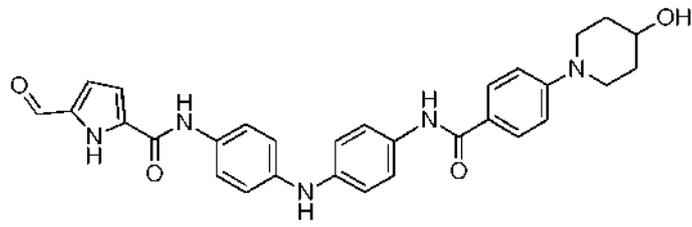
5 y sus sales, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables para usar en el tratamiento de una anemia, una neutropenia, un trastorno cardiovascular, un trastorno inmune/autoinmune o un trastorno neurológico.

4. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

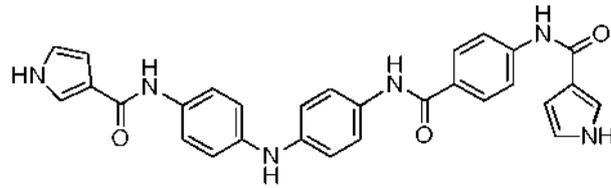


10





o



5 y sus sales farmacéuticamente aceptables.