

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 605 611**

51 Int. Cl.:

C07D 333/38	(2006.01)	A61K 31/5377	(2006.01)
A61K 31/381	(2006.01)	A61K 35/14	(2006.01)
A61K 31/4155	(2006.01)	A61K 35/18	(2006.01)
A61K 31/4178	(2006.01)	A61K 38/00	(2006.01)
A61K 31/4196	(2006.01)	A61K 48/00	(2006.01)
A61K 31/422	(2006.01)	A61P 7/04	(2006.01)
A61K 31/427	(2006.01)	A61P 7/06	(2006.01)
A61K 31/4436	(2006.01)	A61P 9/10	(2006.01)
A61K 31/497	(2006.01)	C07D 231/18	(2006.01)
A61K 31/506	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.12.2008 PCT/JP2008/072207**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **11.06.2009 WO09072635**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2008 E 08858085 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.11.2016 EP 2218716**

54 Título: **Método para amplificar células madre hematopoyéticas utilizando un compuesto heterocíclico**

30 Prioridad:
06.12.2007 JP 2007316276

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.03.2017

73 Titular/es:
**NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD (50.0%)
7-1 Kanda-Nishiki-cho 3-chome Chiyoda-ku
Tokyo 101-0054, JP y
REPROCELL INCORPORATED (50.0%)**

72 Inventor/es:
**NISHINO, TAITO;
ISHIWATA, NORIHISA;
MIYAJI, KATSUAKI;
IWAMOTO, SHUNSUKE;
ASAI, YASUYUKI y
YUI, MAKIKO**

74 Agente/Representante:
UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 605 611 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

Método para amplificar células madre hematopoyéticas utilizando un compuesto heterocíclico5 **CAMPO TÉCNICO**

La presente invención se refiere a un método para expandir células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas utilizando un compuesto de bajo peso molecular que tiene un efecto de expansión de células de la sangre, en particular, a un método para expandir células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas en un medio de cultivo que contiene diversas citoquinas y/o factores de crecimiento en presencia del compuesto, a una terapia génica que utiliza el método de expansión.

Técnica anterior

15 La sangre contiene diferentes linajes de células sanguíneas que tienen funciones biológicas, tales como el linaje eritrocítico asociado con el suministro de oxígeno, el linaje megacariocítico que genera trombocitos, el linaje granulocítico asociado con la prevención de infecciones, el linaje mielóide tal como monocitos y/o macrófagos y el linaje linfocítico responsables de la inmunidad tal como células T y células B. Todas estas células sanguíneas se diferencian y maduran a partir del origen común, las células madre hematopoyéticas, y se mantienen y se generan en un individuo a lo largo de su vida. Las células madre hematopoyéticas se definen como células que tienen tanto pluripotencia que les permite diferenciar en células funcionales, tales como linfocitos, eritrocitos y leucocitos y la capacidad de regenerarse a sí mismas, a la vez que mantienen la pluripotencia (auto-renovación).

25 Estudios previos han revelado que las células madre hematopoyéticas primero divergen en dos direcciones al linaje mielóide y el linaje linfóide, a continuación, se diferencian en células madre mieloides (células formadoras de colonias mixtas, CFU-GEMM) y en células madre linfoides, respectivamente. Adicionalmente, las células madre mieloides se diferencian en eritrocitos a través de las células formadoras de estallidos eritroides (BFU-E) y células formadoras de colonias eritroides (CFU-E), en trombocitos a través de las células formadoras de colonias de megacariocitos (CFU-MEG), en monocitos, neutrófilos y basófilos a través de las células formadoras de colonias de granulocitos-macrófagos (CFU-GM), y en eosinófilos a través de las células formadoras de colonias de eosinófilos (CFU-EO), mientras que las células madre linfoides se diferencian en células T a través de células progenitoras linfoides T y en células B a través de células progenitoras linfoides B. Entre ellas, las células formadoras de colonias pluripotenciales con diámetros de al menos 1 mm se denominan células formadoras de colonias HPP-CFU y se conocen como las células progenitoras hematopoyéticas menos diferenciadas, de manera similar a las células formadoras de colonias mixtas (CFU-GEMM). Estas células madre mieloides y diversas células progenitoras hematopoyéticas derivadas de ellas se identifican por las propiedades de las colonias que forman en agar blando, medios de metilcelulosa semisólidos o similares en presencia de diversas citoquinas (Documento No de Patente 1).

40 En los últimos años, como terapia curativa para un número de enfermedades intratables tales como diversas enfermedades de la sangre atribuidas a la disfunción hematopoyética y la disfunción inmunitaria, el cáncer, la inmunodeficiencia, la enfermedades autoinmunes y el error innato del metabolismo, se ha llevado a cabo el trasplante autólogo o alogénico de células madre hematopoyéticas. Muy recientemente, se informó de la eficacia del trasplante de células madre hematopoyéticas en el tratamiento del infarto cerebral, el infarto de miocardio y la arteriosclerosis obstructiva (Documentos No de Patente 2, 3 y 4). Entre ellos, el trasplante de médula ósea se ha utilizado en muchos casos de tratamiento y es el más establecido como terapia de trasplante de células hematopoyéticas convencional. Sin embargo, puesto que para el trasplante de médula ósea, los antígenos leucocitarios humanos (HLA) del donante de médula ósea y el receptor del trasplante tienen que coincidir estrechamente, existe el problema de que las médulas óseas de donantes son escasas. Además, la necesidad de al menos 4 días de hospitalización y el dolor, la fiebre y hemorragia causados por la recolección de una gran cantidad de médula ósea son una pesada carga para los donantes.

55 Además de la médula ósea, también se utiliza sangre periférica como una fuente alternativa de células madre hematopoyéticas en la actualidad. Las células madre hematopoyéticas movilizadas de la médula ósea a la sangre periférica mediante la administración de factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) a un ser humano se utilizan para el trasplante después de enriquecimiento utilizando un separador de células sanguíneas. Sin embargo, los donantes para el trasplante de células madre hematopoyéticas de sangre periférica tienen que soportar la pesada carga de la necesidad de administración de G-CSF durante 4 a 6 días consecutivos que puede causar efectos secundarios (como coagulación de la sangre e hipertrofia del bazo). Además, debido a que la eficacia de la movilización de células madre hematopoyéticas de la médula ósea a la sangre periférica por G-CSF varía de un donante a otro, las células madre hematopoyéticas no se obtienen suficientemente en algunos casos.

60 Recientemente, se encontró que la sangre del cordón contiene tantas células madre hematopoyéticas como la médula ósea y es útil para el trasplante de células madre hematopoyéticas (Documento No Patente 5). Debido a que el trasplante de sangre del cordón umbilical no requiere completa compatibilidad de HLA y es menos probable que

cause una enfermedad grave aguda de injerto contra anfitrión (EICA) que el trasplante de médula ósea y sangre periférica, la sangre del cordón umbilical se establece como útil y se ha utilizado con mayor frecuencia. Sin embargo, debido a que se obtiene sangre de cordón en una pequeña cantidad de un donante y no contiene muchas células madre hematopoyéticas, su uso está limitado principalmente a los niños.

Además, las células madre hematopoyéticas también se consideran células útiles para la terapia génica de enfermedades genéticas fatales que no tiene cura eficaz, infección por VIH, granulomatosis crónica y tumor de células germinales. Sin embargo, con el fin de transfectar las células madre hematopoyéticas con un vector retrovirus que porta un gen diana de manera eficaz, es necesario desarrollar artificialmente las células madre hematopoyéticas, que están usualmente en la fase estacionaria, liberándolas en el ciclo celular. Además, existe el problema de que para la expresión de larga duración de un transgén, las células madre hematopoyéticas transfectadas tienen que ser mantenidas indiferenciadas en cultivo. Por lo tanto, se ha demandado un método de expansión de las células para la transferencia génica eficaz (Documento No Patente 6).

Para resolver los problemas antes mencionados con el trasplante de células madre hematopoyéticas y la terapia génica, se demanda una técnica para la expansión de células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas ex vivo, y se han intentado hasta el momento diferentes métodos de cultivo.

Aquí, se explican las células madre hematopoyéticas y células progenitoras hematopoyéticas, que van a ser cultivadas. Se reveló que en seres humanos, las células madre hematopoyéticas y diversas células progenitoras hematopoyéticas derivadas de ellas se encuentran en las poblaciones de células CD34⁺ que expresan la molécula CD34 como un antígeno de superficie celular, y por lo tanto, las células madre hematopoyéticas se pueden enriquecer como población de células CD34⁺ (Documento No Patente 7). En términos generales, éstas a menudo se enriquecen mezclando una población de células que se va a separar con un anticuerpo CD34 marcado con esferas magnéticas y recogiendo magnéticamente las células CD34⁺ (Documentos No de Patente 8 y 9). Las poblaciones de células CD34⁺ contienen menos de 10% de poblaciones de células CD34⁺CD38⁻ que no expresan la molécula CD38 como un antígeno de superficie celular. Se ha llegado a considerar que las células madre hematopoyéticas están más enriquecidas en poblaciones de células CD34⁺CD38⁻ que en poblaciones de células CD34⁺ (Documentos No de Patente 10 y 11). Con el fin de determinar la proporción de células progenitoras hematopoyéticas indiferenciadas en una población de células, las células formadoras de colonias HPP-CFU por lo general se cuentan como se ha mencionado anteriormente (Documento No de Patente 12). En los últimos años, se ha hecho posible someter a ensayo experimentalmente las células madre hematopoyéticas humanas para la capacidad de repoblar la médula ósea mediante el uso de ratones NOD/SCID obtenidos mediante el cruce de ratones diabéticos y ratones inmunodeficientes. Las células detectadas por medio de este ensayo se denominan células repobladoras de SCID (SRC) y consideran las más cercanas a las células madre hematopoyéticas humanas (Documento No de Patente 13).

También se explicarán las técnicas convencionales para la expansión de células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas. Como se ha mencionado anteriormente, puesto que las células madre hematopoyéticas están más enriquecidas en células CD34⁺, las células CD34⁺ se utilizan principalmente como las células de partida para la expansión. Se ha informado sobre la expansión de células madre hematopoyéticas y células progenitoras hematopoyéticas a partir de células CD34⁺ en cultivo en presencia de una citoquina o un factor de crecimiento tal como el factor de células madre (SCF), interleuquina 3 (IL-3), interleuquina 6 (IL-6), complejo de interleuquina 6(IL-6)/receptor de IL-6 soluble, interleuquina 11 (IL-11), factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), ligando flk2/flt3 (FL), trombopoyetina (TPO) y eritropoyetina o ligando Notch (tal como Delta 1) (Documentos de Patente 1, 2 y Documentos No de Patente 12, 14 y 15). Entre ellos, la TPO es especialmente excelente en el efecto de expansión de células madre hematopoyéticas y se utiliza en la mayoría de los casos de expansión (Documento No de Patente 16). Las células madre hematopoyéticas y las células progenitoras hematopoyéticas se expanden en cultivo en presencia de tales diversas citoquinas y factores de crecimiento, pero las células madre hematopoyéticas se expanden solamente varias veces. Además, estas citoquinas y factores de crecimiento se todos producidos como proteínas recombinantes, puede ser difícil obtenerlos para la expansión de forma estable en una gran cantidad a bajo coste rápidamente.

Para la expansión ex vivo de células madre hematopoyéticas, se informó sobre sistemas de co-cultivo utilizando un tipo diferente de células como células de alimentación en presencia de diversas citoquinas. Por ejemplo, se intentó la expansión de células madre hematopoyéticas en co-cultivo con células estromales de médula ósea humana (Documento No de Patente 17). También se informó de un intento de expandir células CD34⁺ en presencia de TPO, FL y SCF utilizando la línea celular de médula ósea de ratón HESS-5 (Documento No de Patente 18). Sin embargo, con estos sistemas de co-cultivo que utilizan células foráneas, existe el riesgo de que también puedan ser trasplantadas a los pacientes células infectadas con un patógeno desconocido cuya existencia no ha sido confirmada. Además, cuando se utilizan células estromales de un tipo diferente de animal, las células del estroma tienen que estar completamente separadas de las células CD34⁺ porque de lo contrario existe el riesgo de provocar una respuesta inmunitaria en el receptor después del trasplante.

Además, se ha informado sobre la expansión ex vivo de células madre hematopoyéticas en cultivo en presencia de diversas citoquinas tales como TPO combinada con compuestos de bajo peso molecular, no sólo diversas citoquinas únicamente. Los ejemplos de tales compuestos de bajo peso molecular incluyen quelantes de cobre, la combinación de un inhibidor de la histona desacetilasa y un inhibidor de ADN metilasa, ácido todo-trans-retinoico, inhibidores de aldehído deshidrogenasa (Documentos de No Patente 19, 20 y 21 y el Documento de Patente 3). Sin embargo, la adición de cualquiera de ellos no es lo suficientemente eficaz ya que las células madre hematopoyéticas se expanden por sólo unas cuantas veces, o las células tienen que ser cultivadas durante aproximadamente 3 semanas.

- 10 Documento de Patente 1: JP-A-2001-161350
 Documento de Patente 2: JP-A-2000-23674
 Documento de Patente 3: JP-A-2002-502617
 Documento No de Patente 1: Lu, L. et al.; Exp. Hematol., 11, 721-9, 1983
 Documento No de Patente 2: Taguchi, A et al.; J Clin Invest., 114, 330-8, 2004
 15 Documento No de Patente 3: Orlic, D et al.; Naturaleza, 410, 701-5, 2001
 Documento No de Patente 4: Tateishi-Yuyama, E et al.; Lancet, 360, 427-35, 2002
 Documento No de Patente 5: Kurtzbert, J. et al.; New Eng. J. Med., 335, 157-66, 1996
 Documento No de Patente 6: Nathwani, AC. et al.; Br J. Haematol., 128, 3-17, 2005
 Documento No de Patente 7: Ema, H. et al.; Blood, 75, 1941-6, 1990
 20 Documento No de Patente 8: Ishizawa, L. et al.; J Hematother., 2, 333-8, 1993
 Documento No de Patente 9: Cassel, A. et al.; Exp. Hematol., 21, 585-91, 1993
 Documento No de Patente 10: Bhatia, M. et al.; Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94: 5320-25, 1997
 Documento No de Patente 11: Larochelle, A. et al.; Nat. Med., 2, 1329-1337, 1996
 Documento No de Patente 12: Shah, AJ et al.; Blood., 87, 3563-3570, 2000
 25 Documento No de Patente 13: Dick, JE et al.; Stem Cells., 15, 199-203, 1997
 Documento No de Patente 14: Suzuki, T et al.; Stem Cells., 24, 2456-2465, 2006
 Documento No de Patente 15: McNiece et al., Blood.; 96, 3.001 a 3.007, 2000
 Documento No de Patente 16: Kaushansky, K et al.; Ann NY Acad Sci., 1044, 139-141, 2005
 Documento No de Patente 17: Kuwano, Y et al.; Exp Hematol., 34, 150-8, 2006
 30 Documento No de Patente 18: Kawada, H et al.; Exp Hematol., 5, 904-15, 1999
 Documento No de Patente 19: Chute, JP et al.; Proc Natl Acad Sci USA., 103, 11707-12, 2006
 Documento No de Patente 20: Milhem, M et al.; Blood., 103, 4102-10, 2004
 Documento No de Patente 21: Leung, AY et al.; Exp Hematol., 33, 422-7, 2005

35 Descripción de la invención

Objeto a completar mediante la invención

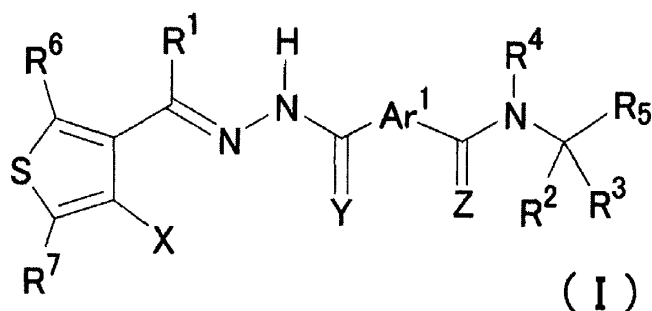
40 Un objeto de la presente invención es el de expandir las células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas ex vivo de manera eficiente en un corto plazo utilizando un compuesto de bajo peso molecular biológicamente seguro y económico de obtener. Otro objeto de la presente invención es el uso de un índice más eficaz que los convencionales para determinar el efecto de expansión de tal compuesto de bajo peso molecular en las células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas. Otro objeto más de la presente invención es proporcionar un agente de expansión para células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas útil para la mejora de la eficacia de la transferencia de genes a células madre hematopoyéticas para la terapia génica útil para el tratamiento de diversos trastornos hematopoyéticos provocados por células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas disfuncionales.

50 Medios para alcanzar el objeto

Los autores de la presente invención llevaron a cabo una amplia búsqueda de compuestos que tuvieran actividad de expansión para encontrar un método para expandir células madre hematopoyéticas humanas y/o células progenitoras hematopoyéticas ex vivo. Como resultado, encontraron que los compuestos representados por la siguiente fórmula muestran una excelente actividad de expansión en células CD34⁺CD38⁻, células formadoras de colonias HPP-CFU o SRC, incluso en ausencia de TPO y son muy útiles como agentes de expansión para las células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas humanas y completaron la presente invención.

A saber, la presente invención se refiere a:

- 60 (1) Un método para expandir células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas, que comprende cultivar células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas ex vivo en presencia de un compuesto representado por la fórmula (I), un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo:

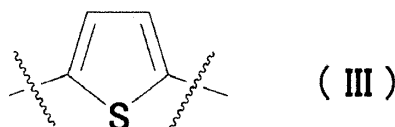


como se define en la reivindicación 1.

(2) El método para la expansión de células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas de acuerdo con (1), en donde R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ (el grupo alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno), R², R³ y R⁶ son átomos de hidrógeno,

R⁴ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆,

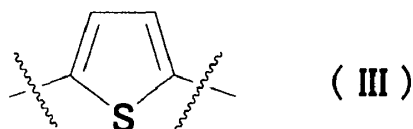
Ar¹ está representado por la fórmula (III):



R⁷ es un grupo fenilo (el grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁-C₁₀ (los grupos alquilo C₁-C₁₀ pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno), uno o más átomos de halógeno, uno o más grupos alcoxi C₁-C₁₀ o uno o más grupos alcoxi C₁-C₃ (los grupos alcoxi C₁-C₃ están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno)),

R⁵ es un grupo arilo C₂-C₁₄ (el grupo arilo C₂-C₁₄ está sustituido con -V⁵ (en donde V⁵ significa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo protegido, un grupo amino, un grupo amino protegido, un grupo tiol, un grupo tiol protegido, un grupo nitro, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un carbamoilo grupo, un grupo sulfamoilo, un grupo sulfo, un grupo formilo, un grupo alquilo C₁-C₃, un grupo alcoxi C₁-C₃ (el grupo alquilo C₁-C₃ y el grupo alcoxi C₁-C₃ están sustituidos con uno o más átomos de halógeno), un grupo alquilo C₁-C₁₀, un grupo alquenoilo C₂-C₆, un grupo alquinoilo C₂-C₆, un grupo alquil(C₁-C₁₀)carboniloxi, un grupo alcoxi(C₁-C₁₀)carbonilo, un grupo alcoxi C₁-C₁₀, grupo alquil(C₁-C₁₀)carbonilo, un grupo alquil(C₁-C₁₀)carbonilamino, un grupo mono- o di-alquil(C₁-C₁₀)amino, un grupo alquil(C₁-C₁₀)sulfonilo, un grupo alquil(C₁-C₁₀)aminosulfonilo, un grupo alquil(C₁-C₁₀)aminocarbonilo, un grupo alquil(C₁-C₁₀)sulfonilamino o un grupo tioalquilo C₁-C₁₀) y, cuando es un grupo arilo C₂-C₁₄ que contiene nitrógeno, puede ser uno de sus N-óxidos), X es OH, e Y y Z son átomos de oxígeno.

(3) El método para la expansión de células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas de acuerdo con el apartado (2), en donde R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃, y Ar¹ está representado por la fórmula (III).



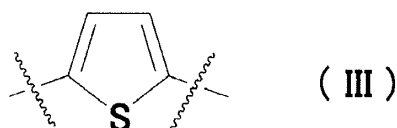
(4) El método para la expansión de células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas de acuerdo con el apartado (3), en donde R⁵ es un grupo arilo C₂-C₁₄ (el grupo arilo C₂-C₁₄ está sustituido con uno o más átomos de hidrógeno, uno o más grupos nitro, uno o más grupos ciano, uno o más átomos de halógeno, uno o más grupos carboxilo, uno o más grupos carbamoilo, uno o más grupos sulfamoilo, uno o más grupos sulfo, uno o más grupos formilo, uno o más grupos alquilo C₁-C₃, uno o más grupos alcoxi C₁-C₃ (los grupos alquilo C₁-C₃ y los grupos alcoxi C₁-C₃ están sustituidos con uno o más átomos de halógeno), uno o más grupos alquilo C₁-C₁₀, uno o más grupo alquil(C₁-C₁₀)carboniloxi, uno o más grupos alcoxi(C₁-C₁₀)carbonilo, uno o más grupos alcoxi C₁-C₁₀, uno o más grupos alquil(C₁-C₁₀)carbonilo, uno o más grupos alquil(C₁-C₁₀)carbonilamino, uno o más grupos mono- o di-alquil(C₁-C₁₀)amino, uno o más grupos alquil(C₁-C₁₀)sulfonilo, uno o más grupos alquil(C₁-C₁₀)aminosulfonilo, uno o más grupos alquil(C₁-C₁₀)aminocarbonilo, uno o más grupos alquil(C₁-C₁₀)sulfonilamino o uno o más grupos tioalquilo C₁-C₁₀) y, cuando es un grupo arilo C₂-C₁₄ que contiene nitrógeno, puede ser uno de sus N-óxidos).

(5) El método para la expansión de células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas de acuerdo con el apartado (3), en donde R⁵ es un grupo arilo C₂-C₁₄ (el grupo arilo C₂-C₁₄ está sustituido con

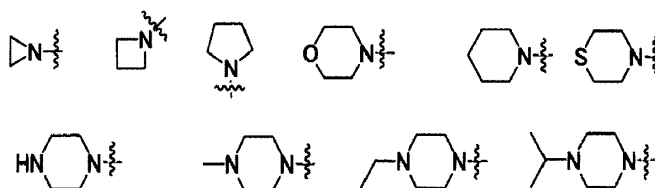
uno o más átomos de hidrógeno, uno o más grupos ciano, uno o más átomos de halógeno, uno o más grupos carbamoilo, uno o más grupos sulfamoilo, uno o más grupos alquil(C₁-C₃)sulfonilo, uno o más grupos alquilo C₁-C₃, uno o más grupos alcoxi C₁-C₃ (los grupos alquilo C₁-C₃ y los grupos alcoxi C₁-C₃ están sustituidos con uno o más átomos de halógeno), uno o más grupos alquilo C₁-C₃ o uno o más grupos alcoxi C₁-C₃ y, cuando es un grupo arilo C₂-C₁₄ que contiene nitrógeno, puede ser uno de sus N-óxidos).

(6) El método para la expansión de células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas de acuerdo con el apartado (3), en donde R⁵ es un grupo arilo C₂-C₁₄ (el grupo arilo C₂-C₁₄ está sustituido con uno o más átomos de hidrógeno, uno o más átomos de halógeno, uno o más grupos carbamoilo, uno o más grupos sulfamoilo, uno o más grupos alquil(C₁-C₃)sulfonilo, uno o más grupos alquilo C₁-C₃ o uno o más grupos alcoxi C₁-C₃ y, cuando es un grupo arilo C₂-C₁₄ que contiene nitrógeno, puede ser uno de sus N-óxidos).

(7) El método para la expansión de células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas de acuerdo con el apartado (1), en donde cada uno de R¹ y R⁴ es independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃, R², R³ y R⁶ son átomos de hidrógeno, Ar¹ está representado por la fórmula (III):



R⁷ es un grupo fenilo (el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁-C₁₀ (los grupos alquilo C₁-C₁₀ pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno), uno o más átomos de halógeno, uno o más grupos alcoxi C₁-C₁₀ o uno o más grupos alcoxi C₁-C₃ (los grupos alcoxi C₁-C₃ están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno)), R⁸ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ (el grupo alquilo C₁-C₆ puede estar sustituido con uno o más grupos hidroxilo, uno o más átomos de halógeno, uno o más grupos alcoxi C₁-C₃, uno o más amino grupos de dimetilo o uno o más de los siguientes grupos), X es OH, y Y y Z son átomos de oxígeno.



(8) El método para la expansión de células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (7), en donde el factor estimulador de células sanguíneas es el factor de células madre (SCF) y/o el ligando flk/flt3 (FL).

(9) El método para la expansión de células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (8), en donde las células madre hematopoyéticas y/o las células progenitoras hematopoyéticas se obtienen de la médula ósea, el hígado, el bazo o sangre periférica o de cordón.

(10) El método para la expansión de células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas de acuerdo con el apartado (9), en donde las células madre hematopoyéticas y/o las células progenitoras hematopoyéticas se obtienen de la sangre del cordón.

(11) El método para la expansión de células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas de acuerdo con el apartado (10), en donde las células madre hematopoyéticas y/o las células progenitoras hematopoyéticas obtenidas de la sangre del cordón se cultivan en presencia de factor de células madre (SCF) y/o ligando flk2/flt3 (FL).

(12) Un método para transferir un gen a células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas, que comprende cultivar células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas ex vivo en presencia del compuesto como se define en uno cualquiera de los apartados (1) a (7), un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.

(13) El método para transferir un gen a células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas de acuerdo con el apartado (12), que implica la adición de factor de estimulación de al menos una célula de la sangre.

(14) El método para transferir un gen a células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas de acuerdo con el apartado (13), en donde el factor de estimulación de células sanguíneas se selecciona del grupo que consiste en factor de células madre (SCF), interleuquina 3 (IL-3), interleuquina 6 (IL-6), interleuquina 11 (IL-11), ligando flk2/flt3 (FL), factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), trombopoyetina (TPO) y eritropoyetina

(EPO).

(15) El método para transferir un gen a células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (12) a (14), en donde las células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas se obtienen de la médula ósea, el hígado, el bazo o sangre periférica o de cordón.

Efectos de la invención

De acuerdo con el método de la presente invención, es posible expandir células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas cultivándolas ex vivo. Las células madre hematopoyéticas y/o las células progenitoras hematopoyéticas expandidas por medio del método de la presente invención se pueden utilizar como un trasplante de células para el tratamiento de enfermedades. El método de la presente invención también hace que sea posible proporcionar un trasplante de células (injerto) tan pronto como se requiera incluso a partir de una fuente de trasplante que puede ser obtenida en una cantidad limitada, expandiendo fácilmente las células madre hematopoyéticas y/o las células progenitoras hematopoyéticas.

El compuesto de bajo peso molecular que se va a utilizar en la presente invención puede ser producido por medio de un procedimiento habitual de síntesis orgánica y se obtiene sin el uso de sustancias de un animal no humano o de un microorganismo. Por lo tanto, es posible evitar la contaminación con un patógeno desconocido o un biomaterial de un animal no humano o un microorganismo, en comparación con la expansión de las células madre hematopoyéticas utilizando proteínas, tales como citoquinas y factores de crecimiento obtenidos por medio de la tecnología de recombinación de genes. Es decir, las células madre hematopoyéticas y/o las células progenitoras hematopoyéticas obtenidas por medio del método de la presente invención puede evitar la infección, la contaminación con genes foráneos o la respuesta inmunitaria a las proteínas foráneas. Aún siendo proteínas, las citoquinas y los factores de crecimiento se pueden almacenar o utilizar dentro de intervalos óptimos muy estrechos en términos de pH, calor y fuerza iónica, el compuesto de bajo peso molecular en la presente invención se puede utilizar y almacenar bajo rangos de condiciones relativamente amplios. Además, debido a que el compuesto de bajo peso molecular en la presente invención se puede producir económicamente y de forma continua a diferencia de las proteínas, es posible reducir el tiempo el coste del tratamiento.

Breve explicación de los dibujos

[Fig. 1] Un gráfico que muestra que las células $CD34^+CD38^-$ se expandieron más notablemente en un cultivo de células $CD34^+$ en presencia del compuesto de la presente invención que en presencia de TPO.

[Fig. 2] Un gráfico que muestra que las células $CD34^+CD38^-$ se expandieron más notablemente en un cultivo de células $CD34^+$ en la presencia del compuesto de la presente invención que en presencia de TPO.

[Fig. 3] Un gráfico que muestra que las SRC se expandieron más notablemente a partir de células $CD34^+$ cultivadas en presencia de los compuestos de la presente invención que a partir de las cultivadas en presencia de TPO, que se estimó por el análisis de trasplante de células $CD34^+$ a ratones inmunodeficientes.

[Fig. 4] Un gráfico que muestra que las SRC se expandieron más notablemente a partir de células $CD34^+$ cultivadas en presencia de los compuestos de la presente invención que a partir de las cultivadas en presencia de TPO después del trasplante de células $CD34^+$ a ratones inmunodeficientes.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

Ahora, la presente invención se describirá con más detalle.

Los términos utilizados en la presente memoria se definen de la siguiente manera.

Las células madre hematopoyéticas se definen como células que tienen tanto la pluripotencia que les permite diferenciarse en células sanguíneas de todos los linajes como la capacidad de regenerarse a sí mismas mientras se mantiene la pluripotencia. Las células progenitoras hematopoyéticas multipotenciales son células que pueden diferenciarse en una pluralidad de linajes de células sanguíneas, aunque no en todos los linajes de células sanguíneas, pero no tienen capacidad de auto-renovación. Las células progenitoras hematopoyéticas unipotenciales son células que pueden diferenciarse en un solo linaje de células sanguíneas y no tienen la capacidad de auto-renovación. Las células progenitoras hematopoyéticas son un grupo de células que cubre las células progenitoras hematopoyéticas tanto multipotenciales como unipotenciales. Por ejemplo, como se describe en la presente memoria las células progenitoras hematopoyéticas pueden ser células formadoras de colonias de granulocitos-macrófagos (CFU-GM), células formadoras de colonias de eosinófilos (EO-CFC), células formadoras de estallidos eritroides (BFU-E) tales como las células progenitoras eritroides, células formadoras de colonias de megacariocitos (CFU-MEG) o células madre mieloides (células formadoras de colonias mixtas, CFU-GEMM). Entre ellas, las células formadoras de colonias pluripotenciales con diámetros de al menos 1 mm se denominan células formadoras de colonias de HPP-CFU y se definen como las células progenitoras hematopoyéticas menos diferenciadas, de manera

similar a las células formadoras de colonias mixtas (CFU-GEMM).

CD34⁺ significa antígeno 34 que expresa CD (cúmulo de diferenciación) en la superficie celular. Este antígeno es un marcador de células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas y desaparece a medida que se diferencia de la célula. Las poblaciones de células CD34⁺ se enriquecen con células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas.

CD38⁻ significa que no expresan el antígeno CD38 en la superficie celular. La expresión de este antígeno aumenta a medida que se diferencian las células de la sangre. Las células CD34⁺CD38⁻ significan células que expresan el antígeno CD34 pero que no expresan el antígeno CD38. Las células CD34⁺CD38⁻ se caracterizan como un grupo de células que contienen más células madre hematopoyéticas que células CD34⁺. En la invención, las células madre hematopoyéticas y/o las células progenitoras hematopoyéticas que se van a expandir se definen como en la reivindicación 1.

Se ha hecho posible analizar experimentalmente células madre hematopoyéticas humanas para de terminar la capacidad de repoblar la médula ósea mediante el uso de ratones NOD/SCID obtenidos mediante el cruce de ratones diabéticos y ratones inmunodeficientes. Las células detectadas por medio de este análisis se denominan células repobladoras de SCID (SRC) y son consideradas las más cercanas a las células madre hematopoyéticas humanas.

En la presente invención, la diferenciación en células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas cubre la conversión de células madre hematopoyéticas en células progenitoras hematopoyéticas, la conversión de células progenitoras hematopoyéticas multipotenciales en células progenitoras hematopoyéticas equipotenciales y la conversión de células progenitoras hematopoyéticas en células que tienen funciones específicas, es decir, las células maduras de la sangre tales como eritrocitos, leucocitos y megacariocitos.

Por lo tanto, en la presente invención, actividad de expansión de células madre hematopoyéticas y/o de células progenitoras hematopoyéticas significa la capacidad para hacer proliferar células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas que tienen las funciones antes mencionadas y aumentar las células madre hematopoyéticas y/o las células progenitoras hematopoyéticas que tienen las mismas funciones. En la presente invención, actividad de diferenciación de células madre hematopoyéticas y/o de células progenitoras hematopoyéticas significa la capacidad para inducir la diferenciación de células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas en células progenitoras hematopoyéticas que tienen las funciones antes mencionadas y/o células sanguíneas maduras (tales como eritrocitos, leucocitos y megacariocitos).

El compuesto de bajo peso molecular utilizado en la presente invención actúa sobre las células madre hematopoyéticas y/o las células progenitoras hematopoyéticas y muestra una actividad tal que ayuda a las células madre hematopoyéticas y/o las células progenitoras hematopoyéticas a proliferar y sobrevivir cuando se cultivan ex vivo. El compuesto de bajo peso molecular es capaz de hacer proliferar células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas con mínima diferenciación. En algunos casos de tratamiento mediante trasplante de células madre hematopoyéticas tales como células madre periféricas y células madre del cordón umbilical, no se pueden obtener como trasplante células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas en cantidades suficientes para llevar a cabo el trasplante. El uso del compuesto de bajo peso molecular hace que sea posible expandir las células madre hematopoyéticas y las células progenitoras hematopoyéticas recogidas ex vivo y obtener células madre hematopoyéticas y células progenitoras hematopoyéticas en la cantidad requerida para llevar a cabo el trasplante, incluso en tales casos. Específicamente hablando, es posible expandir las células madre hematopoyéticas con mínima diferenciación mediante el cultivo en un medio que contiene el compuesto de bajo peso molecular y utilizarlas para el trasplante. También es posible expandir las células madre hematopoyéticas de manera más eficaz mediante la adición de diversas citoquinas o factores de crecimiento, mediante co-cultivo con células estromales, o mediante la adición de otros compuestos de bajo peso molecular que actúan sobre las células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas.

En el método de la presente invención, las células recogidas que van a ser cultivadas para el trasplante pueden ser una población aislada de cualquiera de las células madre hematopoyéticas o las células progenitoras hematopoyéticas o una población que contenga ambas. Las células pueden contener cualquiera de las células madre hematopoyéticas o células progenitoras hematopoyéticas y contener adicionalmente otras células sanguíneas maduras.

La fuente de las células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas en el método de la presente invención puede ser cualquier tejido siempre que contenga células madre hematopoyéticas, y puede ser médula ósea humana, sangre periférica, sangre periférica que contiene células madre hematopoyéticas movilizadas por una citoquina, bazo, hígado o sangre del cordón.

Las células madre hematopoyéticas y/o las células progenitoras hematopoyéticas se pueden cultivar en un

recipiente de cultivo utilizado generalmente para el cultivo celular animal, tal como una placa de Petri, un matraz, una bolsa de plástico, una bolsa de Teflón (marca registrada), opcionalmente después del recubrimiento preliminar con una matriz extracelular o una molécula de adherencia celular. El material para tal recubrimiento puede ser colágenos I a XIX, fibronectina, vitronectina, laminina 1 a 12, nitogen, tenascina, trombospondina, factor de von Willebrand, osteoponina, fibrinógeno, diferentes elastinas, diferentes proteoglicanos, diferentes cadherinas, desmocolina, desmogleína, diferentes integrinas, E-selectina, P-selectina, L-selectina, superfamilia de las inmunoglobulinas, Matrigel, poli-D-lisina, poli-L-lisina, quitina, quitosano, Sepharose, gel de ácido alginico, hidrogel o un fragmento del mismo. Tal material de recubrimiento puede ser un material recombinante que tiene una secuencia de aminoácidos modificada artificialmente. Las células madre hematopoyéticas y/o las células progenitoras hematopoyéticas se pueden cultivar mediante el uso de un biorreactor que puede controlar mecánicamente la composición del medio y el pH y obtener un cultivo de alta densidad (Schwartz RM, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 88:6760, 1991; Koller MR, Bone Marrow Transplant, 21:653, 1998; Koller, MR, Blood, 82:378, 1993; Astori G, Bone Marrow Transplant, 35:1101, 2005).

El medio nutriente que se va a utilizar en el método de la presente invención puede ser un medio natural, un medio semisintético o un medio sintético en términos de composición, y puede ser un medio sólido, un medio semisólido o un medio líquido en términos de forma, y se puede utilizar cualquier medio nutriente utilizado para el cultivo de células animales, especialmente para cultivo de células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas. En cuanto a tal medio nutriente, se pueden mencionar Medio de Eagle Modificado por Dulbecco (DMEM), Mezcla H12 y Mezcla F12 de Nutrientes de Ham, medio 5A de McCoy, medio esencial mínimo de Eagle (EMEM), medio α MEM (Medio Esencial Mínimo de Eagle con Modificación alfa), medio RPMI1640, Medio de Isocove Modificado por Dulbecco (IMDM), StemPro34 (Invitrogen), X-VIVO 10 (Cambrex), X-VIVO 15 (Cambrex), HPGM (Cambrex), StemSpan H3000 (Stemcell Technologies), StemSpan SFEM (Stemcell Technologies), Stemline II (Sigma Aldrich) o QBSF-60 (Calidad Biológica).

Tal medio puede contener de sodio, potasio, calcio, magnesio, fósforo, cloro, aminoácidos, vitaminas, citoquinas, hormonas, antibióticos, suero, ácidos grasos o sacáridos. En el cultivo, se pueden incorporar otros componentes químicos o componentes biológicos solos o combinados, según requiera el caso. Tales componentes que se van a incorporar al medio pueden ser suero fetal de ternera, suero humano, suero de caballo, insulina, transferrina, lactoferrina, colesterol, etanolamina, selenito de sodio, monotioglicerol, 2-mercaptoetanol, albúmina de suero bovino, piruvato de sodio, polietilenglicol, diversas vitaminas, diversos aminoácidos, agar, agarosa, colágeno, metilcelulosa, diversas citoquinas o diversos factores de crecimiento. Descritas en la presente memoria, las citoquinas que se van a añadir al medio pueden ser interleuquina 1 (IL-1), interleuquina 2 (IL-2), interleuquina 3 (IL-3), interleuquina 4 (IL-4), interleuquina 5 (IL-5), interleuquina 6 (IL-6), interleuquina 7 (IL-7), interleuquina 8 (IL-8), interleuquina 9 (IL-9), interleuquina 10 (IL-10), interleuquina 11 (IL-11), interleuquina 12 (IL-12), interleuquina 13 (IL-13), interleuquina 14 (IL-14), interleuquina 15 (IL-15), interleuquina 18 (IL-18), interleuquina 21 (IL-21), interferón α (IFN- α), interferón- β (IFN- β), interferón- γ (IFN- γ), factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulador de colonias de monocitos (M-CSF), factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), factor de células madre (SCF), ligando flk2/flt3 (FL), factor inhibidor de la leucemia (LIF), oncostatina M (OM), eritropoyetina (EPO) y trombopoyetina (TPO), pero no se limitan a las mencionadas anteriormente. Descritos en la presente memoria, los factores de crecimiento que se añaden al medio pueden ser factor transformador de crecimiento- β (TGF- β), proteína inflamatoria de macrófagos-1 α (MIP-1 α), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento nervioso (NGF), factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), proteasa nexina I, proteasa nexina II, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de diferenciación colinérgico (CDF), quimiocinas, ligando Notch (tal como Delta 1), proteína Wnt, proteína de tipo angiopoyetina 1 (Angpt1), factor de crecimiento de tipo insulínico (IGF) y proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico (IGFBP), pero no se limitan a los mencionados anteriormente. Además, también se pueden añadir citoquinas o factores de crecimiento recombinantes que tienen una secuencia de aminoácidos modificada artificialmente tales como complejo de IL-6/receptor de soluble IL-6, e Hyper IL-6 (proteína de fusión de IL-6/receptor soluble de IL-6).

Entre las citoquinas y factores de crecimiento mencionados anteriormente, en la presente invención se utiliza al menos uno seleccionado entre factor de células madre (SCF), interleuquina 3 (IL-3), interleuquina 6 (IL-6), interleuquina 11 (IL-11), ligando flk2/flt3 (FL), factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), trombopoyetina (TPO) y eritropoyetina (EPO). Los preferidos son factor de células madre (SCF), ligando flk2/flt3 (FL) y trombopoyetina (TPO). Las citoquinas y factores de crecimiento se añaden normalmente al cultivo a una concentración de 0,1 ng/mL a 1000 ng/mL, preferiblemente de 1 ng/mL a 100 ng/mL.

Además, se sabe que al menos se puede añadir al medio una sustancia química es eficaz para la expansión de las células madre hematopoyéticas de forma individual o combinada. Los ejemplos de tales sustancias incluyen quelantes de cobre representados por tetraetilenpentamina, inhibidores de la histona desacetilasa representados por tricostatina A, inhibidores de ADN metilasa representados por 5-aza-2'-desoxicitidina, ligandos del receptor de ácido retinoico representados por el ácido todo-trans-retinoico, inhibidores de la aldehído deshidrogenasa representados por dimetilaminobenzaldehído, pero no se limitan a los mencionados anteriormente.

Los componentes químicos y los componentes biológicos mencionados anteriormente pueden ser utilizados no sólo mediante su inclusión en el medio, sino también inmovilizándolos sobre la superficie del sustrato o soporte utilizado para el cultivo, específicamente hablando, disolviendo un componente que va a ser utilizado en un disolvente apropiado, recubriendo el sustrato o soporte con la solución resultante y después lavando el exceso del componente. Tal componente que va a ser utilizado puede añadirse al sustrato o soporte recubierto preliminarmente con una sustancia que se une al componente.

Cuando se añade el compuesto de bajo peso molecular de la presente invención a un medio tal como se mencionó anteriormente, éste se disuelve primero en un disolvente apropiado y se añade al medio de manera que la concentración del compuesto sea de 1 ng/mL a 100 µg/mL, preferiblemente de 3 ng/mL a 30 µg/mL, más preferiblemente de 30 ng/mL a 10 µg/mL, particularmente preferiblemente de 300 ng/mL a 3 µg/mL. Los ejemplos del disolvente apropiado incluyen dimetilsulfóxido (DMSO) y diversos alcoholes, pero sin limitarse a los mismos. El compuesto de bajo peso molecular de la presente invención se puede inmovilizar sobre la superficie del sustrato o soporte utilizado para el cultivo. El compuesto de bajo peso molecular de la presente invención puede proporcionarse o se almacenarse en una cierta forma, por ejemplo, en una forma sólida tal como un comprimido, una píldora, una cápsula o un gránulo, en una forma líquida tal como una solución o suspensión en un disolvente o redisolvente apropiado, o en la forma unida al sustrato o soporte. Cuando se formula en tal forma, se pueden añadir aditivos tales como un conservante como p-hidroxibenzoatos, un excipiente como lactosa, glucosa, sacarosa y manitol; un lubricante como estearato de magnesio y talco; un aglutinante como poli(alcohol vinílico), hidroxipropilcelulosa y gelatina, un agente tensioactivo, como ésteres de ácidos grasos, un plastificante como glicerina. Los aditivos no se limitan a los mencionados anteriormente y un experto en la técnica puede utilizar cualquier aditivo de elección.

Las células madre hematopoyéticas y/o las células progenitoras hematopoyéticas se cultivan usualmente a una temperatura de 25-39°C, preferiblemente 33-39°C, en una atmósfera que tiene una concentración de CO₂ de 4 a 10% en volumen, preferiblemente de 4 al 6% en volumen, usualmente durante un período de 3 a 35 días, preferiblemente de 5 a 21 días, más preferiblemente de 7 a 14 días.

En el método de la presente invención, cuando las células madre hematopoyéticas y/o las células progenitoras hematopoyéticas se co-cultivan con células del estroma, las células de médula ósea recogidas pueden desarrollarse directamente en cultivo. Alternativamente, es posible separar la médula ósea recogida en células del estroma, células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas, y co-cultivar las células madre hematopoyéticas y/o las células progenitoras hematopoyéticas con las células estromales de un individuo que no sea el donante de médula ósea. También es posible cultivar primero las células del estroma solamente y añadir y hacer crecer células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas en co-cultivo en tal medio en condiciones tales como las mencionadas anteriormente.

Las células madre hematopoyéticas y/o las células progenitoras hematopoyéticas expandidas por medio del método de la presente invención se pueden utilizar como un trasplante de células. Dado que las células madre hematopoyéticas pueden diferenciarse en células sanguíneas de todos los linajes, éstas pueden ser trasplantadas después de haberse diferenciado en un determinado tipo de células sanguíneas ex vivo. Las células madre hematopoyéticas y/o las células progenitoras hematopoyéticas expandidas por medio del método de la presente invención pueden ser trasplantadas tal cual, o después de su enriquecimiento utilizando un antígeno de superficie celular como índice, por ejemplo, por medio de un método con esferas magnéticas o por medio de un método de clasificación de células. Tal molécula de antígeno de la superficie celular puede ser CD2, CD3, CD4, CD8, CD13, CD14, CD15, CD16, CD19, CD24, CD33, CD34, CD38, CD41, CD45, CD56, CD66, CD90, CD133 o glicoforina A, pero no se limita a los mismos. Las células madre hematopoyéticas y/o las células progenitoras hematopoyéticas expandidas se pueden trasplantar a su donante o a otro individuo.

Es decir, las células madre hematopoyéticas y/o las células progenitoras hematopoyéticas expandidas por medio del método de la presente invención se pueden utilizar como un trasplante para la terapia de células madre hematopoyéticas como un sustituto de la médula ósea o trasplante de sangre del cordón umbilical convencionales. El trasplante de células madre hematopoyéticas y células progenitoras hematopoyéticas expandidas mediante el uso del compuesto de bajo peso molecular de la presente invención se lleva a cabo de la misma manera que el trasplante de médula ósea o de sangre del cordón umbilical convencionales, a excepción de las células que van a ser utilizadas. El trasplante puede ser una composición que contiene una solución tampón, un antibiótico, un producto farmacéutico, además de células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas expandidas por medio del método de la presente invención.

El trasplante de células madre hematopoyéticas y/o de células progenitoras hematopoyéticas obtenidas por medio del método de la presente invención es útil para el tratamiento no sólo de diferentes tipos de leucemia, sino también de diversas enfermedades. Por ejemplo, en caso de tratamiento de un paciente de cáncer sólido mediante quimioterapia o radioterapia que pueden causar mielosupresión como efecto secundario, el paciente puede recuperarse del daño hematopoyético rápidamente si las células madre hematopoyéticas y/o las células progenitoras

hematopoyéticas en la médula ósea recogidas del paciente preliminarmente al tratamiento se expanden *ex vivo* y se devuelven al paciente después del tratamiento. Por lo tanto, se convierte en disponible una quimioterapia más intensa con un efecto terapéutico mejorado. También es posible aliviar una deficiencia en un determinado tipo de células sanguíneas en un paciente mediante la diferenciación de las células madre hematopoyéticas y/o las células progenitoras hematopoyéticas obtenidas por medio del método de la presente invención en tal tipo de células sanguíneas y devolviéndolas al paciente. El método de la presente invención es eficaz contra enfermedades con disminución concomitante de células hematopoyéticas y/o insuficiencia hematopoyética, enfermedades con aumento concomitante de células hematopoyéticas, enfermedades con disfunción hematopoyética concomitante, disminución de inmunocitos, aumento de inmunocitos, enfermedades con autoinmunidad concomitante, disfunción inmunitaria y enfermedades isquémicas.

Como ejemplos específicos, se pueden mencionar la granulomatosis crónica, el síndrome de inmunodeficiencia combinada severa, la deficiencia de adenilato desaminasa (ADA), la agammaglobulinemia, el síndrome de Wiskott-Aldrich, el síndrome de Chediak-Higashi, el síndrome de inmunodeficiencia tal como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), la deficiencia de C₃, anemia congénita tal como la talasemia, la anemia hemolítica debida a deficiencia de enzimas y la anemia falciforme, enfermedades de almacenamiento lisosomal, tales como la enfermedad de Gaucher y la mucopolisacaridosis, la adrenoleucodistrofia, diversos tipos de cánceres y tumores, especialmente cánceres de la sangre tales como la leucemia aguda o crónica, el síndrome de Fanconi, la anemia aplásica, el linfoma maligno, la enfermedad de Hodgkin, el mieloma múltiple, la hepatopatía crónica, la insuficiencia renal, la transfusión masiva de sangre de banco de sangre o durante la operación, la hepatitis B, la hepatitis C, infecciones graves, el lupus eritematoso sistémico, el reumatismo articular, la xerodermosteosis, la esclerosis sistémica, la polimiositis, la dermatomiositis, la enfermedad mixta del tejido conectivo, la poliarteritis nodosa, la enfermedad de Hashimoto, la enfermedad de Basedow, la miastenia gravis, la diabetes mellitus insulino dependiente, la anemia hemolítica autoinmune, las mordeduras de serpiente, el síndrome urémico hemolítico, el hiperesplenismo, la hemorragia, el síndrome de Bernard-Soulier, la enfermedad de Glanzmann, la uremia, el síndrome mielodisplásico, la policitemia rubra vera, la eritremia, la trombocitemia esencial, las enfermedades mieloproliferativas, el infarto cerebral, el infarto de miocardio y la arteriosclerosis obstructiva.

Las células madre hematopoyéticas y/o las células progenitoras hematopoyéticas expandidas por medio del método de la presente invención se pueden utilizar para la terapia génica. La terapia génica utilizando células madre hematopoyéticas ha sido difícil debido a que la transferencia de un gen diana a células madre hematopoyéticas en la fase estacionaria es ineficaz, y las células madre hematopoyéticas se diferencian en cultivo durante un procedimiento de transferencia de genes. Sin embargo, el uso del compuesto de bajo peso molecular de la presente invención en el cultivo hace posible expandir las células madre hematopoyéticas, a la vez que suprime la diferenciación de células madre hematopoyéticas y mejora la eficacia de transferencia génica considerablemente. En la terapia génica, un gen terapéutico se transfecta a células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas utilizando el compuesto de bajo peso molecular de la presente invención, y las células resultantes transfectadas se trasplantan a los pacientes. El gen terapéutico que se va a transfectar se selecciona apropiadamente entre los genes de hormonas, citoquinas, receptores, enzimas y polipéptidos de acuerdo con la enfermedad (Advance in Pharmacology 40, Academic Press, 1997). Los ejemplos específicos de gen incluyen genes para la insulina, amilasa, proteasas, lipasas, tripsinógeno, quimotripsinógeno, carboxipeptidasas, ribonucleasas, desoxirribonucleasas, fosfolipasa A2, esterases, α 1-antitripsina, factores de coagulación de la sangre (VII, VIII, IX), proteína C, proteína S, antitrombina, UDP glucuronil transferasa, ornitina transcarbamilasa, hemoglobina, NADPH oxidasa, glucocerebrosidasa, α -galactosidasa, α -glucosidasa, α -iduronidasa, enzimas citocromo P450, adenosina desaminasa, quinasa de Bruton, complementos C₁ a C₄, JAK3, cadena γ del receptor de citoquina común, ataxia telangiectasia mutada (ATM), fibrosis quística (FQ), miocilina, factor tímico humoral, timopoyetina, gastrina, selectinas, colecistoquinina, serotonina, sustancia P, Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) y factor de resistencia a múltiples fármacos (MDR-1).

Además, los genes de ARN que suprimen la expresión de genes de la enfermedad son eficaces como genes terapéuticos y pueden ser utilizados en el método de la presente invención. Por ejemplo, se pueden mencionar ARN antisentido, ARNip, ARNhs, ARN señuelo y ribozimas.

Para la transferencia de un gen terapéutico a las células madre hematopoyéticas y/o las células progenitoras hematopoyéticas, se pueden utilizar métodos ordinarios de transferencia de genes para células animales, tales como los que utilizan vectores para células animales tales como los vectores de retrovirus como el vector de células madre murino (MSCV) y el virus de la leucemia murina de Moloney (MmoLV), vectores de adenovirus, vectores adeno-asociados (AAV), vectores de virus del herpes simple y lentivirus (para vectores para la terapia génica, véase Verma, I. M., Nature, 389:239, 1997), co-precipitación con fosfato de calcio, transfección con DEAE-dextrano, electroporación, un método con liposomas, lipofección o microinyección. Entre ellos, se prefieren los vectores de retrovirus, los vectores adeno-asociados o los vectores de lentivirus ya que se espera que su integración en el ADN cromosómico permita la expresión eterna del gen.

Por ejemplo, un vector de virus adeno-asociado (AAV) se prepara como sigue. En primer lugar, las células 293 se

transfectan con un plásmido vector obtenido mediante la inserción de un gen terapéutico entre las ITR en ambos extremos del ADN del virus adeno-asociado de tipo salvaje y un plásmido auxiliar para complementar las proteínas del virus y posteriormente se infectan con un adenovirus como virus auxiliar para inducir la producción de partículas de virus que contienen los vectores de VAA. En lugar del adenovirus, se puede transfectar un plásmido para la expresión de un gen de adenovirus que funciona como un auxiliar. A continuación, las células madre hematopoyéticas y/o las células progenitoras hematopoyéticas se infectan con las partículas de virus. Se prefiere insertar un promotor, potenciador o aislador apropiado aguas arriba del gen diana en el ADN vector para regular la expresión del gen de ese modo. La introducción de un gen marcador tal como un gen de resistencia a fármacos, además del gen terapéutico hace que sea fácil seleccionar las células que portan el gen terapéutico. El gen terapéutico puede ser un gen efector o un gen antisentido.

Cuando las células madre hematopoyéticas y/o las células progenitoras hematopoyéticas son transfectadas con un gen terapéutico, las células se cultivan por medio de un método apropiado seleccionado entre los métodos de cultivo mencionados anteriormente para la expansión de células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas por la persona a cargo. La eficacia de la transferencia génica puede ser evaluada mediante un método convencional en la técnica.

El trasplante para la terapia génica puede ser una composición que contiene una solución tampón, un antibiótico, un producto farmacéutico, además de las células madre hematopoyéticas y/o las células progenitoras hematopoyéticas expandidas por medio del método de la presente invención.

Las enfermedades que se van a tratar mediante terapia génica que se dirige a células sanguíneas incluyen la granulomatosis crónica, el síndrome de inmunodeficiencia combinada grave, la deficiencia de adenilato desaminasa (ADA), la agammaglobulinemia, el síndrome de Wiskott-Aldrich, el síndrome de Chediak-Higashi, síndromes de inmunodeficiencia tales como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), la hepatitis B, la hepatitis C, anemias congénitas tales como la talasemia, la anemia hemolítica debida a la deficiencia de enzimas, la anemia de Fanconi y la anemia falciforme, enfermedades de almacenamiento lisosomal tales como la enfermedad de Gaucher y la mucopolisacaridosis, la adrenoleucodistrofia, diversos tipos de cánceres y tumores.

Las realizaciones preferidas de la expansión y la transfección de células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas y el trasplante de células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas expandidas o transfectadas de acuerdo con la presente invención se describirán a continuación.

En primer lugar, para la expansión de las células madre hematopoyéticas y/o las células progenitoras hematopoyéticas, se recoge sangre del cordón umbilical, médula ósea o sangre periférica, y de allí se separa una población de células enriquecida con células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas. En cuanto a tal población celular, se pueden mencionar células CD34⁺, células CD133⁺. Por ejemplo, las células CD34⁺ se pueden separar mediante centrifugación por densidad combinada con clasificación celular magnética (MACS) o citometría de flujo. Por ejemplo, la sangre tratada con CPD (citrato-fosfato-dextrano) se fracciona mediante centrifugación por densidad para separar y recoger una fracción enriquecida en células mononucleares (en lo sucesivo referida como fracción de células nucleadas). En cuanto a la centrifugación por densidad se pueden mencionar, centrifugación por densidad en dextrano o Ficoll, centrifugación en gradiente de densidad Ficoll-Hypaque, centrifugación en gradiente de densidad discontinuo Percoll o centrifugación en gradiente de densidad Lymphoprep. A continuación, las esferas magnéticas recubiertas con un anticuerpo monoclonal anti-CD34 humano (Miltenyi Biotec; en lo sucesivo esferas magnéticas de anticuerpo CD34) y la fracción de células nucleadas recogida se mezclan y se incuban a 2-8°C (durante unos 30 minutos) para unir las células CD34⁺ a las esferas magnéticas de anticuerpo. Los complejos de esfera magnética de anticuerpo/células CD34⁺ se separan y recogen por medio de un separador magnético de células especializado, tal como el sistema autoMACS (Miltenyi Biotec). Las células CD34⁺ así obtenidas se cultivan utilizando el compuesto de bajo peso molecular de la presente invención. Las condiciones, la incubadora y el medio para el cultivo de células CD34⁺, la especie y la cantidad del compuesto de bajo peso molecular, los tipos y cantidades de aditivos y el tiempo y la temperatura de incubación se pueden seleccionar apropiadamente a partir de los descritos en la presente memoria por la persona a cargo, pero no se limitan a los mismos. Las células CD34⁺ se transfectan con un gen que se obtiene por clonación de un gen diana en un vector mediante un método convencional en la técnica, e incubando el vector y las células CD34⁺ en presencia del compuesto de bajo peso molecular de la presente invención. Los tipos de gen diana y el vector, el método de transfección y el método de cultivo se pueden seleccionar apropiadamente a partir de los descritos en la presente memoria por la persona a cargo, pero no se limitan a los mismos.

Después del cultivo, el recuento total de células se mide por medio del ensayo de azul de tripano, mientras que el cultivo celular se tiñe con un anticuerpo anti-CD34 y un anticuerpo anti-CD38 marcado con un colorante fluorescente tal como FITC (isotiocianato de fluoresceína), PE (ficoeritrina) o APC (aloficocianina), y la proporción de células CD34⁺CD38⁻ se analiza mediante citometría de flujo. Por lo tanto, es posible determinar cuántas células madre hematopoyéticas y células progenitoras hematopoyéticas se expanden en el cultivo celular. La proporción de las células menos diferenciadas se puede determinar sometiendo parte del cultivo celular a análisis de colonias y

contando las colonias HPP-CFC resultantes. El transgén se puede detectar mediante el análisis de ADN o ARN extraído de las células mediante transferencia Southern, transferencia Northern o RT-PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcriptasa Inversa). La eficacia de la transferencia del gen diana se determina mediante la detección de la proteína expresada por un transgén mediante ELISA (Análisis Inmunoabsorbente con Enzima Ligada) o citometría de flujo utilizando un anticuerpo específico o mediante la medición de la actividad funcional de la proteína por medio de un análisis enzimático.

Las células madre hematopoyéticas y/o las células progenitoras hematopoyéticas expandidas o transfectadas se pueden infundir por goteo, por ejemplo, en el caso de tratamiento de la leucemia, a los pacientes tratados previamente con un medicamento contra el cáncer, irradiación total del cuerpo o un fármaco inmunosupresor para la erradicación de las células cancerosas o para la facilitación del injerto de células donantes. La enfermedad a tratar, el tratamiento previo y el método de trasplante de células se seleccionan apropiadamente por la persona a cargo. El injerto de células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas trasplantadas al receptor, la recuperación de la hematopoyesis, la presencia de efectos secundarios del trasplante y el efecto terapéutico del trasplante pueden ser juzgados por medio de un análisis habitual utilizado en la terapia de trasplantes.

Como se describió anteriormente, la presente invención hace que sea posible expandir las células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas y llevar a cabo la terapia de trasplante y la terapia génica con seguridad y fácilmente en un corto plazo mediante el uso de las células expandidas.

Debido a que el método de la presente invención puede expandir las células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas de manera eficiente, el compuesto de la presente invención se puede utilizar como un reactivo para la investigación sobre células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas. Por ejemplo, en un estudio para dilucidar el factor de regulación de la diferenciación y crecimiento de células madre hematopoyéticas mediante la identificación de la formación de colonias de células en un cultivo de células madre hematopoyéticas y analizar el cambio en los marcadores de diferenciación de la superficie celular y la expresión génica, cuando las células madre hematopoyéticas se cultivan en presencia del supuesto factor, la adición del compuesto de la presente invención hace que sea posible expandir las células madre hematopoyéticas y/o las células progenitoras hematopoyéticas para que sean analizadas de manera eficaz. Las condiciones de incubación, la incubadora y el medio de cultivo, la especie y la cantidad del compuesto de la presente invención, los tipos y cantidades de aditivos y el tiempo y la temperatura de incubación utilizados para dilucidar tal factor se pueden seleccionar apropiadamente a partir de los descritos en la presente memoria por la persona a cargo. Las células formadoras de colonias emergentes en el cultivo se pueden observar bajo un microscopio normalmente utilizado en la técnica, opcionalmente después de la tinción utilizando un anticuerpo específico para las células formadoras de colonias. El cambio en la expresión génica causado por tal supuesto factor se puede detectar mediante el análisis de ADN o ARN extraídos de las células mediante transferencia Southern, transferencia Northern o RT-PCR. Los marcadores de diferenciación de la superficie celular pueden ser detectados mediante ELISA o citometría de flujo utilizando un anticuerpo específico para examinar el efecto del supuesto factor en la diferenciación y el crecimiento de las células.

Ahora, el compuesto que se va a utilizar en la presente invención se describirá en términos de las definiciones de los términos utilizados para la misma y su mejor modo.

En el compuesto que se va a utilizar en la presente invención, "n" denota normal, "i" denota iso, "s" denota secundario, "t" denota terciario, "c" denota ciclo, "o" denota orto, "m" denota meta, "p" denota para, "Ph" denota fenilo, "Py" denota piridilo, "Naftilo" denota naftilo, "Me" denota metilo, "Et" denota etilo, "Pr" denota propilo, y "Bu" denota butilo.

En primer lugar, se explicarán los términos en los respectivos sustituyentes R^1 a R^{13} y V^1 a V^5 .

Como átomo de halógeno, se pueden mencionar un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

Un grupo alquilo C_1 - C_3 puede ser lineal, ramificado o un grupo cicloalquilo C_3 , y se pueden mencionar metilo, etilo, n-propilo, i-propilo y c-propilo.

Un grupo alquilo C_1 - C_6 puede ser lineal, ramificado o un grupo cicloalquilo C_3 - C_6 , y como ejemplos específicos, además de los mencionados anteriormente, se pueden mencionar n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, c-butilo, 1-metil-c-propilo, 2-metil-c-propilo, n-pentilo, 1-metil-n-butilo, 2-metil-n-butilo, 3-metil-n-butilo, 1,1-dimetil-n-propilo, 1,2-dimetil-n-propilo, 2,2-dimetil-n-propilo, 1-etil-n-propilo, c-pentilo, 1-metil-c-butilo, 2-metil-c-butilo, 3-metil-c-butilo, 1,2-dimetil-c-propilo, 2,3-dimetil-c-propilo, 1-etil-c-propilo, 2-etil-c-propilo, n-hexilo, 1-metil-n-pentilo, 2-metil-n-pentilo, 3-metil-n-pentilo, 4-metil-n-pentilo, 1,1-dimetil-n-butilo, 1,2-dimetil-n-butilo, 1,3-dimetil-n-butilo, 2,2-dimetil-n-butilo, 2,3-dimetil-n-butilo, 3,3-dimetil-n-butilo, 1-etil-n-butilo, 2-etil-n-butilo, 1,1,2-trimetil-n-propilo, 1,2,2-trimetil-n-propilo, 1-etil-1-metil-n-propilo, 1-etil-2-metil-n-propilo, c-hexilo, 1-metil-c-pentilo, 2-metil-c-pentilo, 3-metil-c-pentilo, 1-etil-c-butilo,

2-etil-c-butilo, 3-etil-c-butilo, 1,2-dimetil-c-butilo, 1,3-dimetil-c-butilo, 2,2-dimetil-c-butilo, 2,3-dimetil-c-butilo, 2,4-dimetil-c-butilo, 3,3-dimetil-c-butilo, 1-n-propil-c-propilo, 2-n-propil-c-propilo, 1-i-propil-c-propilo, 2-i-propil-c-propilo, 1,2,2-trimetil-c-propilo, 1,2,3-trimetil-c-propilo, 2,2,3-trimetil-c-propilo, 1-etil-2-metil-c-propilo, 2-etil-1-metil-c-propilo, 2-etil-2-metil-c-propilo y 2-etil-3-metil-c-propilo.

5 Un grupo alquilo C₁-C₁₀ puede ser lineal, ramificado o un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, y como ejemplos específicos, además de los mencionados anteriormente, se pueden mencionar 1-metil-1-etil-n-pentilo, 1-heptilo, 2-heptilo, 1-etil-1,2-dimetil-n-propilo, 1-etil-2,2-dimetil-n-propilo, 1-octilo, 3-octilo, 4-metil-3-n-heptilo, 6-metil-2-n-heptilo, 2-propil-1-n-heptilo, 2,4,4-trimetil-1-n-pentilo, 1-nonilo, 2-nonilo, 2,6-dimetil-4-n-heptilo, 3-etil-2,2-dimetil-3-n-pentilo, 3,5,5-trimetil-1-n-hexilo, 1-decilo, 2-decilo, 4-decilo, 3,7-dimetil-1-n-octilo y 3,7-dimetil-3-n-octilo.

15 En cuanto al grupo alquinilo C₂-C₆, se pueden mencionar etenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-2-propinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-metil-2-butinilo, 1-metil-3-butinilo, 2-metil-3-butinilo, 3-metil-1-butinilo, 1,1-dimetil-2-propinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, 1-metil-2-pentinilo, 1-metil-3-pentinilo, 1-metil-4-pentinilo, 2-metil-3-pentinilo, 2-metil-4-pentinilo, 3-metil-1-pentinilo, 3-metil-4-pentinilo, 4-metil-1-pentinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1,1-dimetil-2-butinilo, 1,1-dimetil-3-butinilo, 1,2-dimetil-3-butinilo, 2,2-dimetil-3-butinilo, 3,3-dimetil-1-butinilo, 1-etil-2-butinilo, 1-etil-3-butinilo, 1-n-propil-2-propinilo, 2-etil-3-butinilo, 1-metil-1-etil-2-propinilo, 1-i-propil-2-propinilo.

20 Un grupo alqueno C₂-C₆ puede ser lineal, ramificado o un grupo cicloalqueno C₃-C₆, y como ejemplos específicos, se pueden mencionar etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metil-1-etenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-1-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-etil-1-etenilo, 1-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-n-propil-1-etenilo, 1-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-etil-2-propenilo, 2-metil-1-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1-i-propil-1-etenilo, 1,2-dimetil-1-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo, 1-c-pentenilo, 2-c-pentenilo, 3-c-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 1-n-butil-1-etenilo, 2-metil-1-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 2-n-propil-2-propenilo, 3-metil-1-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 3-etil-3-butenilo, 4-metil-1-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-1-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1-metil-2-etil-2-propenilo, 1-s-butil-1-etenilo, 1,3-dimetil-1-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1,3-dimetil-3-butenilo, 1-i-butil-1-etenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-1-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 2-i-propil-2-propenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo, 1-etil-1-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 1-n-propil-1-propenilo, 1-n-propil-2-propenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 1,1,2-trimetil-2-propenilo, 1-t-butil-1-etenilo, 1-metil-1-etil-2-propenilo, 1-etil-2-metil-1-propenilo, 1-etil-2-metil-2-propenilo, 1-i-propil-1-propenilo, 1-i-propil-2-propenilo, 1-metil-2-c-pentenilo, 1-metil-3-c-pentenilo, 2-metil-1-c-pentenilo, 2-metil-2-c-pentenilo, 2-metil-3-c-pentenilo, 2-metil-4-c-pentenilo, 2-metil-5-c-pentenilo, 2-metil-6-c-pentenilo, 3-metil-1-c-pentenilo, 3-metil-2-c-pentenilo, 3-metil-3-c-pentenilo, 3-metil-4-c-pentenilo, 3-metil-5-c-pentenilo, 3-metil-6-c-pentenilo, 1-c-hexenilo, 2-c-hexenilo, 3-c-hexenilo.

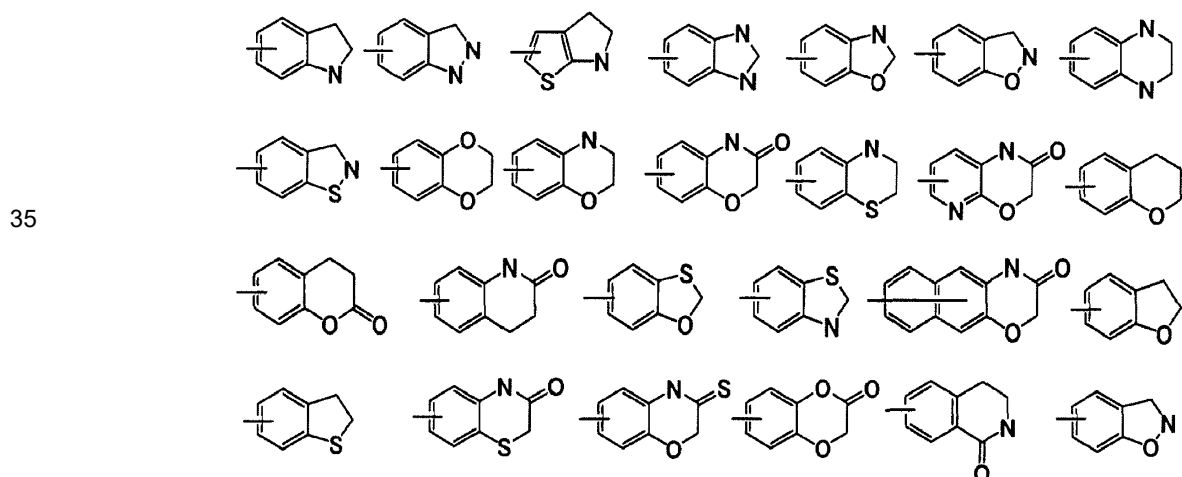
40 Un grupo arilo C₂-C₁₄ puede ser un grupo arilo C₆-C₁₄ que no contiene heteroátomos como átomos constitutivos del anillo, un grupo heterocíclico aromático C₂-C₉ o un grupo policíclico fusionado C₂-C₁₄, y un grupo heterocíclico aromático C₂-C₉ pueden ser un grupo heteromonocíclico C₂-C₆ de 5 a 7 miembros o un grupo heterobíclico fusionado C₅-C₉ de 8 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 átomos de oxígeno, átomos de nitrógeno o átomos de azufre solos o combinados.

45 En cuanto al grupo arilo C₆-C₁₄ que no contiene heteroátomos, se pueden mencionar un grupo fenilo, un grupo 1-indenilo, un grupo 2-indenilo, un grupo 3-indenilo, un grupo 4-indenilo, un grupo 5-indenilo, un grupo 6-indenilo, un grupo 7-indenilo, un grupo α-naftilo, un grupo β-naftilo, un grupo 1-tetrahidronaftilo, un grupo 2-tetrahidronaftilo, un grupo 5-tetrahidronaftilo, un grupo 6-tetrahidronaftilo, un grupo o-bifenililo, un grupo m-bifenililo, un grupo p-bifenililo, un grupo 1-antrilo, un grupo 2-antrilo, un grupo 9-antrilo, un grupo 1-fenantrilo, un grupo 2-fenantrilo, un grupo 3-fenantrilo, un grupo 4-fenantrilo o un grupo 9-fenantrilo.

55 En cuanto al grupo heteromonocíclico C₂-C₆ de 5 un grupo 7 miembros, se pueden mencionar un grupo 2-tienilo, un grupo 3-tienilo, un grupo 2-furilo, un grupo 3-furilo, un grupo 2-piranilo, un grupo 3-piranilo, un grupo 4-piranilo, un grupo 1-pirrolilo, un grupo 2-pirrolilo, un grupo 3-pirrolilo, un grupo 1-imidazolilo, un grupo 2-imidazolilo, un grupo 4-imidazolilo, un grupo 1-pirazolilo, un grupo 3-pirazolilo, un grupo 4-pirazolilo, un grupo 2-tiazolilo, un grupo 4-tiazolilo, un grupo 5-tiazolilo, un grupo 3-isotiazolilo, un grupo 4-isotiazolilo, un grupo 5-isotiazolilo, un grupo 1-1,2,4-triazol, un grupo 3-1,2,4-triazol, un grupo 5-1,2,4-triazol, un grupo 1-1,2,3-triazol, un grupo 4-1,2,3-triazol, un grupo 5-1,2,3-triazol, un grupo 2-oxazolilo, un grupo 4-oxazolilo, un grupo 5-oxazolilo, un grupo 3-isoxazolilo, un grupo 4-isoxazolilo, un grupo 5-isoxazolilo, un grupo 2-piridilo, un grupo 3-piridilo, un grupo 4-piridilo, un grupo 2-pirazinilo, un grupo 2-pirimidinilo, un grupo 4-pirimidinilo, un grupo 5-pirimidinilo, un grupo 3-piridazinilo, un grupo 4-piridazinilo, un grupo 2-1,3,4-oxadiazolilo, un grupo 2-1,3,4-tiadiazolilo, un grupo 3-1,2,4-oxadiazolilo, un grupo 5-1,2,4-oxadiazolilo, un grupo 3-1,2,4-tiadiazolilo, un grupo 5-1,2,4-tiadiazolilo, un grupo 3-1,2,5-oxadiazolilo o un grupo 3-1,2,5-tiadiazolilo.

En cuanto al grupo heterocíclico fusionado C₅-C₉ de 8 a 10 miembros, se pueden mencionar un grupo 2-benzofuranilo, un grupo 3-benzofuranilo, un grupo 4-benzofuranilo, un grupo 5-benzofuranilo, un grupo 6-benzofuranilo, un grupo 7-benzofuranilo, un grupo 1-isobenzofuranilo, un grupo 4-isobenzofuranilo, un grupo 5-isobenzofuranilo, un grupo 2-benzotienilo, un grupo 3-benzotienilo, un grupo 4-benzotienilo, un grupo 5-benzotienilo, un grupo 6-benzotienilo, un grupo 7-benzotienilo, un grupo 1-isobenzotienilo, un grupo 4-isobenzotienilo, un grupo 5-isobenzotienilo, un grupo 2-cromenilo, un grupo 3-cromenilo, un grupo 4-cromenilo, un grupo 5-cromenilo, un grupo 6-cromenilo, un grupo 7-cromenilo, un grupo 8-cromenilo, un grupo 1-indolizínico, un grupo 2-indolizínico, un grupo 3-indolizínico, un grupo 4-indolizínico, un grupo 5-indolizínico, un grupo 6-indolizínico, un grupo 7-indolizínico, un grupo 8-indolizínico, un grupo 1-isoindolilo, un grupo 2-isoindolilo, un grupo 4-isoindolilo, un grupo 5-isoindolilo, un grupo 1-indolilo, un grupo 2-indolilo, un grupo 3-indolilo, un grupo 4-indolilo, un grupo 5-indolilo, un grupo 6-indolilo, un grupo 7-indolilo, 1-indazolilo, un grupo 2-indazolilo, un grupo 3-indazolilo, un grupo 4-indazolilo, un grupo 5-indazolilo, un grupo 6-indazolilo, un grupo 7-indazolilo, un grupo 1-purinilo, un grupo 2-purinilo, un grupo 3-purinilo, un grupo 6-purinilo, un grupo 7-purinilo, un grupo 8-purinilo, un grupo 2-quinolilo, un grupo 3-quinolilo, un grupo 4-quinolilo, un grupo 5-quinolilo, un grupo 6-quinolilo, un grupo 7-quinolilo, un grupo 8-quinolilo, un grupo 1-isoquinolilo, un grupo 3-isoquinolilo, un grupo 4-isoquinolilo, un grupo 5-isoquinolilo, un grupo 6-isoquinolilo, un grupo 7-isoquinolilo, un grupo 8-isoquinolilo, un grupo 1-ftalazinilo, un grupo 5-ftalazinilo, un grupo 6-ftalazinilo, un grupo 1-2,7-naftiridinilo, un grupo 3-2,7-naftiridinilo, un grupo 4-2,7-naftiridinilo, un grupo 1-2,6-naftiridinilo, un grupo 3-2,6-naftiridinilo, un grupo 4-2,6-naftiridinilo, un grupo 2-1,8-naftiridinilo, un grupo 3-1,8-naftiridinilo, un grupo 4-1,8-naftiridinilo, un grupo 2-1,7-naftiridinilo, un grupo 3-1,7-naftiridinilo, un grupo 4-1,7-naftiridinilo, un grupo 5-1,7-naftiridinilo, un grupo 6-1,7-naftiridinilo, un grupo 8-1,7-naftiridinilo, 2-1,6-naftiridinilo, un grupo 3-1,6-naftiridinilo, un grupo 4-1,6-naftiridinilo, un grupo 5-1,6-naftiridinilo, un grupo 7-1,6-naftiridinilo, un grupo 8-1,6-naftiridinilo, un grupo 2-1,5-naftiridinilo, un grupo 3-1,5-naftiridinilo, un grupo 4-1,5-naftiridinilo, un grupo 6-1,5-naftiridinilo, un grupo 7-1,5-naftiridinilo, un grupo 8-1,5-naftiridinilo, un grupo 2-quinoxalínico, un grupo 5-quinoxalínico, un grupo 6-quinoxalínico, un grupo 2-quinazolinilo, un grupo 4-quinazolinilo, un grupo 5-quinazolinilo, un grupo 6-quinazolinilo, un grupo 7-quinazolinilo, un grupo 8-quinazolinilo, un grupo 3-cinolinilo, un grupo 4-cinolinilo, un grupo 5-cinolinilo, un grupo 6-cinolinilo, un grupo 7-cinolinilo, un grupo 8-cinolinilo, un grupo 2-pteridinilo, un grupo 4-pteridinilo, un grupo 6-pteridinilo o un grupo 7-pteridinilo.

Un grupo policíclico fusionado C₂-C₁₄ es un grupo bicíclico fusionado o un grupo tricíclico fusionado que consiste en un grupo arilo C₆-C₁₄ que no contiene heteroátomos y contiene a lo sumo 12 átomos de carbono como se ha mencionado anteriormente o un grupo heterocíclico aromático C₂-C₉ fusionado con un grupo heterociclilo C₂-C₉, y:



se pueden mencionar específicamente.

Un N-óxido de un grupo arilo C₂-C₁₄ que contiene nitrógeno es un grupo obtenido oxidando un átomo de nitrógeno en el grupo arilo C₂-C₁₄ con oxígeno, y específicamente, se pueden mencionar un grupo 1-pirrol-N-óxido, un grupo 2-pirrol-N-óxido, 3-pirrol-N-óxido, un grupo 1-imidazol-N-óxido, un grupo 2-imidazol-N-óxido, un grupo 4-imidazol-N-óxido, un grupo 1-pirazol-N-óxido, un grupo 3-pirazol-N-óxido, un grupo 4-pirazol-N-óxido, un grupo 2-tiazol-N-óxido, un grupo 4-tiazol-N-óxido, un grupo 5-tiazol-N-óxido, un grupo 3-isotiazol-N-óxido, un grupo 4-isotiazol-N-óxido, un grupo 5-isotiazol-N-óxido, un grupo 2-oxazol-N-óxido, un grupo 4-oxazol-N-óxido, un grupo 5-oxazol-N-óxido, un grupo 3-isoxazol-N-óxido, un grupo 4-isoxazol-N-óxido, un grupo 5-isoxazol-N-óxido, un grupo 2-piridin-N-óxido, un grupo 3-piridin-N-óxido o un grupo 4-piridin-N-óxido.

Un grupo alquil(C₁-C₁₀)carbonilo puede ser lineal, ramificado o un grupo cicloalquil(C₃-C₁₀)carbonilo, y como ejemplos específicos, se pueden mencionar metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, i-propilcarbonilo, c-propilcarbonilo, n-butilcarbonilo, i-butilcarbonilo, s-butilcarbonilo, t-butilcarbonilo, c-butilcarbonilo, 1-metil-c-propilcarbonilo, 2-metil-c-propilcarbonilo, n-pentilcarbonilo, 1-metil-n-butilcarbonilo, 2-metil-n-butilcarbonilo, 3-metil-n-

butilcarbonilo, 1,1-dimetil-n-propilcarbonilo, 1,2-dimetil-n-propilcarbonilo, 2,2-dimetil-n-propilcarbonilo, 1-etil-n-propilcarbonilo, c-pentilcarbonilo, 1-metil-c-butilcarbonilo, 2-metil-c-butilcarbonilo, 3-metil-c-butilcarbonilo, 1,2-dimetil-c-propilcarbonilo, 2,3-dimetil-c-propilcarbonilo, 1-etil-c-propilcarbonilo, 2-etil-c-propilcarbonilo, n-hexilcarbonilo, 1-metil-n-pentilcarbonilo, 2-metil-n-pentilcarbonilo, 3-metil-n-pentilcarbonilo, 4-metil-n-pentilcarbonilo, 1,1-dimetil-n-butilcarbonilo, 1,2-dimetil-n-butilcarbonilo, 1,3-dimetil-n-butilcarbonilo, 2,2-dimetil-n-butilcarbonilo, 2,3-dimetil-n-butilcarbonilo, 3,3-dimetil-n-butilcarbonilo, 1-etil-n-butilcarbonilo, 2-etil-n-butilcarbonilo, 1,1,2-trimetil-n-propilcarbonilo, 1,2,2-trimetil-n-propilcarbonilo, 1-etil-1-metil-n-propilcarbonilo, 1-etil-2-metil-n-propilcarbonilo, c-hexilcarbonilo, 1-metil-c-pentilcarbonilo, 2-metil-c-pentilcarbonilo, 3-metil-c-pentilcarbonilo, 1-etil-c-butilcarbonilo, 2-etil-c-butilcarbonilo, 3-etil-c-butilcarbonilo, 1,2-dimetil-c-butilcarbonilo, 1,3-dimetil-c-butilcarbonilo, 2,2-dimetil-c-butilcarbonilo, 2,3-dimetil-c-butilcarbonilo, 2,4-dimetil-c-butilcarbonilo, 3,3-dimetil-c-butilcarbonilo, 1-n-propil-c-propilcarbonilo, 2-n-propil-c-propilcarbonilo, 1-i-propil-c-propilcarbonilo, 2-i-propil-c-propilcarbonilo, 1,2,2-trimetil-c-propilcarbonilo, 1,2,3-trimetil-c-propilcarbonilo, 2,2,3-trimetil-c-propilcarbonilo, 1-etil-2-metil-c-propilcarbonilo, 2-etil-1-metil-c-propilcarbonilo, 2-etil-2-metil-c-propilcarbonilo, 2-etil-3-metil-c-propilcarbonilo, 1-metil-1-etil-n-pentilcarbonilo, 1-heptilcarbonilo, 2-heptilcarbonilo, 1-etil-1,2-dimetil-n-propilcarbonilo, 1-etil-2,2-dimetil-n-propilcarbonilo, 1-octilcarbonilo, 3-octilcarbonilo, 4-metil-3-n-heptilcarbonilo, 6-metil-2-n-heptilcarbonilo, 2-propil-1-n-heptilcarbonilo, 2,4,4-trimetil-1-n-pentilcarbonilo, 1-nonilcarbonilo, 2-nonilcarbonilo, 2,6-dimetil-4-n-heptilcarbonilo, 3-etil-2,2-dimetil-3-n-pentilcarbonilo, 3,5,5-trimetil-1-n-hexilcarbonilo, 1-decilcarbonilo, 2-decilcarbonilo, 4-decilcarbonilo, 3,7-dimetil-1-n-octilcarbonilo o 3,7-dimetil-3-n-octilcarbonilo.

Un grupo tialquilo C_1-C_{10} puede ser lineal, ramificado o un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} , y como ejemplos específicos, se pueden mencionar metiltio, etiltio, n-propiltio, i-propiltio, c-propiltio, n-butiltio, i-butiltio, s-butiltio, t-butiltio, c-butiltio, 1-metil-c-propiltio, 2-metil-c-propiltio, n-pentiltio, 1-metil-n-butiltio, 2-metil-n-butiltio, 3-metil-n-butiltio, 1,1-dimetil-n-propiltio, 1,2-dimetil-n-propiltio, 2,2-dimetil-n-propiltio, 1-etil-n-propiltio, c-pentiltio, 1-metil-c-butiltio, 2-metil-c-butiltio, 3-metil-c-butiltio, 1,2-dimetil-c-propiltio, 2,3-dimetil-c-propiltio, 1-etil-c-propiltio, 2-etil-c-propiltio, n-hexiltio, 1-metil-n-pentiltio, 2-metil-n-pentiltio, 3-metil-n-pentiltio, 4-metil-n-pentiltio, 1,1-dimetil-n-butiltio, 1,2-dimetil-n-butiltio, 1,3-dimetil-n-butiltio, 2,2-dimetil-n-butiltio, 2,3-dimetil-n-butiltio, 3,3-dimetil-n-butiltio, 1-etil-n-butiltio, 2-etil-n-butiltio, 1,1,2-trimetil-n-propiltio, 1,2,2-trimetil-n-propiltio, 1-etil-1-metil-n-propiltio, 1-etil-2-metil-n-propiltio, c-hexiltio, 1-metil-c-pentiltio, 2-metil-c-pentiltio, 3-metil-c-pentiltio, 1-etil-c-butiltio, 2-etil-c-butiltio, 3-etil-c-butiltio, 1,2-dimetil-c-butiltio, 1,3-dimetil-c-butiltio, 2,2-dimetil-c-butiltio, 2,3-dimetil-c-butiltio, 2,4-dimetil-c-butiltio, 3,3-dimetil-c-butiltio, 1-n-propil-c-propiltio, 2-n-propil-c-propiltio, 1-i-propil-c-propiltio, 2-i-propil-c-propiltio, 1,2,2-trimetil-c-propiltio, 1,2,3-trimetil-c-propiltio, 2,2,3-trimetil-c-propiltio, 1-etil-2-metil-c-propiltio, 2-etil-1-metil-c-propiltio, 2-etil-2-metil-c-propiltio, 2-etil-3-metil-c-propiltio, 1-metil-1-etil-n-pentiltio, 1-heptiltio, 2-heptiltio, 1-etil-1,2-dimetil-n-propiltio, 1-etil-2,2-dimetil-n-propiltio, 1-octiltio, 3-octiltio, 4-metil-3-n-heptiltio, 6-metil-2-n-heptiltio, 2-propil-1-n-heptiltio, 2,4,4-trimetil-1-n-pentiltio, 1-noniltio, 2-noniltio, 2,6-dimetil-4-n-heptiltio, 3-etil-2,2-dimetil-3-n-pentiltio, 3,5,5-trimetil-1-n-hexiltio, 1-deciltio, 2-deciltio, 4-deciltio, 3,7-dimetil-1-n-octiltio o 3,7-dimetil-3-n-octiltio.

Un grupo alquil(C_1-C_3)sulfonilo puede ser lineal, ramificado o un grupo cicloalquil(C_3)sulfonilo, y como ejemplos específicos, se pueden mencionar metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, i-propilsulfonilo o c-propilsulfonilo.

Un grupo alquil(C_1-C_{10})sulfonilo puede ser lineal, ramificado o un grupo cicloalquil(C_3-C_{10})sulfonilo, y como ejemplos específicos, además de los mencionados anteriormente, se pueden mencionar n-butilsulfonilo, i-butilsulfonilo, s-butilsulfonilo, t-butilsulfonilo, c-butilsulfonilo, 1-metil-c-propilsulfonilo, 2-metil-c-propilsulfonilo, n-pentilsulfonilo, 1-metil-n-butilsulfonilo, 2-metil-n-butilsulfonilo, 3-metil-n-butilsulfonilo, 1,1-dimetil-n-propilsulfonilo, 1,2-dimetil-n-propilsulfonilo, 2,2-dimetil-n-propilsulfonilo, 1-etil-n-propilsulfonilo, c-pentilsulfonilo, 1-metil-c-butilsulfonilo, 2-metil-c-butilsulfonilo, 3-metil-c-butilsulfonilo, 1,2-dimetil-c-propilsulfonilo, 2,3-dimetil-c-propilsulfonilo, 1-etil-c-propilsulfonilo, 2-etil-c-propilsulfonilo, n-hexilsulfonilo, 1-metil-n-pentilsulfonilo, 2-metil-n-pentilsulfonilo, 3-metil-n-pentilsulfonilo, 4-metil-n-pentilsulfonilo, 1,1-dimetil-n-butilsulfonilo, 1,2-dimetil-n-butilsulfonilo, 1,3-dimetil-n-butilsulfonilo, 2,2-dimetil-n-butilsulfonilo, 2,3-dimetil-n-butilsulfonilo, 3,3-dimetil-n-butilsulfonilo, 1-etil-n-butilsulfonilo, 2-etil-n-butilsulfonilo, 1,1,2-trimetil-n-propilsulfonilo, 1,2,2-trimetil-n-propilsulfonilo, 1-etil-1-metil-n-propilsulfonilo, 1-etil-2-metil-n-propilsulfonilo, c-hexilsulfonilo, 1-metil-c-pentilsulfonilo, 2-metil-c-pentilsulfonilo, 3-metil-c-pentilsulfonilo, 1-etil-c-butilsulfonilo, 2-etil-c-butilsulfonilo, 3-etil-c-butilsulfonilo, 1,2-dimetil-c-butilsulfonilo, 1,3-dimetil-c-butilsulfonilo, 2,2-dimetil-c-butilsulfonilo, 2,3-dimetil-c-butilsulfonilo, 2,4-dimetil-c-butilsulfonilo, 3,3-dimetil-c-butilsulfonilo, 1-n-propil-c-propilsulfonilo, 2-n-propil-c-propilsulfonilo, 1-i-propil-c-propilsulfonilo, 2-i-propil-c-propilsulfonilo, 1,2,2-trimetil-c-propilsulfonilo, 1,2,3-trimetil-c-propilsulfonilo, 2,2,3-trimetil-c-propilsulfonilo, 1-etil-2-metil-c-propilsulfonilo, 2-etil-1-metil-c-propilsulfonilo, 2-etil-2-metil-c-propilsulfonilo, 2-etil-3-metil-c-propilsulfonilo, 1-metil-1-etil-n-pentilsulfonilo, 1-heptilsulfonilo, 2-heptilsulfonilo, 1-etil-1,2-dimetil-n-propilsulfonilo, 1-etil-2,2-dimetil-n-propilsulfonilo, 1-octilsulfonilo, 3-octilsulfonilo, 4-metil-3-n-heptilsulfonilo, 6-metil-2-n-heptilsulfonilo, 2-propil-1-n-heptilsulfonilo, 2,4,4-trimetil-1-n-pentilsulfonilo, 1-nonilsulfonilo, 2-nonilsulfonilo, 2,6-dimetil-4-n-heptilsulfonilo, 3-etil-2,2-dimetil-3-n-pentilsulfonilo, 3,5,5-trimetil-1-n-hexilsulfonilo, 1-decilsulfonilo, 2-decilsulfonilo, 4-decilsulfonilo, 3,7-dimetil-1-n-octilsulfonilo o 3,7-dimetil-3-n-octilsulfonilo.

Un grupo alquil(C_1-C_{10})sulfonilamino puede ser lineal, ramificado o un grupo cicloalquil(C_3-C_{10})sulfonilamino, y como ejemplos específicos, se pueden mencionar metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, n-propilsulfonilamino, i-propilsulfonilamino, c-propilsulfonilamino, n-butilsulfonilamino, i-butilsulfonilamino, s-butilsulfonilamino, t-

butilsulfonilamino, c-butilsulfonilamino, 1-metil-c-propilsulfonilamino, 2-metil-c-propilsulfonilamino, n-pentilsulfonilamino, 1-metil-n-butilsulfonilamino, 2-metil-n-butilsulfonilamino, 3-metil-n-butilsulfonilamino, 1,1-dimetil-n-propilsulfonilamino, 1,2-dimetil-n-propilsulfonilamino, 2,2-dimetil-n-propilsulfonilamino, 1-etil-n-propilsulfonilamino, c-pentilsulfonilamino, 1-metil-c-butilsulfonilamino, 2-metil-c-butilsulfonilamino, 3-metil-c-butilsulfonilamino, 1,2-dimetil-c-propilsulfonilamino, 2,3-dimetil-c-propilsulfonilamino, 1-etil-c-propilsulfonilamino, 2-etil-c-propilsulfonilamino, n-hexilsulfonilamino, 1-metil-n-pentilsulfonilamino, 2-metil-n-pentilsulfonilamino, 3-metil-n-pentilsulfonilamino, 4-metil-n-pentilsulfonilamino, 1,1-dimetil-n-butilsulfonilamino, 1,2-dimetil-n-butilsulfonilamino, 1,3-dimetil-n-butilsulfonilamino, 2,2-dimetil-n-butilsulfonilamino, 2,3-dimetil-n-butilsulfonilamino, 3,3-dimetil-n-butilsulfonilamino, 1-etil-n-butilsulfonilamino, 2-etil-n-butilsulfonilamino, 1,1,2-trimetil-n-propilsulfonilamino, 1,2,2-trimetil-n-propilsulfonilamino, 1-etil-1-metil-n-propilsulfonilamino, 1-etil-2-metil-n-propilsulfonilamino, c-hexilsulfonilamino, 1-metil-c-pentilsulfonilamino, 2-metil-c-pentilsulfonilamino, 3-metil-c-pentilsulfonilamino, 1-etil-c-butilsulfonilamino, 2-etil-c-butilsulfonilamino, 3-etil-c-butilsulfonilamino, 1,2-dimetil-c-butilsulfonilamino, 1,3-dimetil-c-butilsulfonilamino, 2,2-dimetil-c-butilsulfonilamino, 2,3-dimetil-c-butilsulfonilamino, 2,4-dimetil-c-butilsulfonilamino, 3,3-dimetil-c-butilsulfonilamino, 1-n-propil-c-propilsulfonilamino, 2-n-propil-c-propilsulfonilamino, 1-i-propil-c-propilsulfonilamino, 2-i-propil-c-propilsulfonilamino, 1,2,2-trimetil-c-propilsulfonilamino, 1,2,3-trimetil-c-propilsulfonilamino, 2,2,3-trimetil-c-propilsulfonilamino, 1-etil-2-metil-c-propilsulfonilamino, 2-etil-1-metil-c-propilsulfonilamino, 2-etil-2-metil-c-propilsulfonilamino, 2-etil-3-metil-c-propilsulfonilamino, 1-metil-1-etil-n-pentilsulfonilamino, 1-heptilsulfonilamino, 2-heptilsulfonilamino, 1-etil-1,2-dimetil-n-propilsulfonilamino, 1-etil-2,2-dimetil-n-propilsulfonilamino, 1-octilsulfonilamino, 3-octilsulfonilamino, 4-metil-3-n-heptilsulfonilamino, 6-metil-2-n-heptilsulfonilamino, 2-propil-1-n-heptilsulfonilamino, 2,4,4-trimetil-1-n-pentilsulfonilamino, 1-nonilsulfonilamino, 2-nonilsulfonilamino, 2,6-dimetil-4-n-heptilsulfonilamino, 3-etil-2,2-dimetil-3-n-pentilsulfonilamino, 3,5,5-trimetil-1-n-hexilsulfonilamino, 1-decilsulfonilamino, 2-decilsulfonilamino, 4-decilsulfonilamino, 3,7-dimetil-1-n-octilsulfonilamino, 3,7-dimetil-3-n-octilsulfonilamino, c-heptilsulfonilamino, c-octilsulfonilamino, 1-metil-c-hexilsulfonilamino, 2-metil-c-hexilsulfonilamino, 3-metil-c-hexilsulfonilamino, 1,2-dimetil-c-hexilsulfonilamino, 1-etil-c-hexilsulfonilamino, 1-metil-c-pentilsulfonilamino, 2-metil-c-pentilsulfonilamino o 3-metil-c-pentilsulfonilamino.

Un grupo alcoxi C₁-C₃ puede ser lineal, ramificado o un grupo cicloalcoxi C₃, y como ejemplos específicos, se pueden mencionar metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi o c-propoxi.

Un grupo alcoxi C₁-C₁₀ puede ser lineal, ramificado o un grupo cicloalcoxi C₃-C₁₀, y como ejemplos específicos, además de los mencionados anteriormente, se pueden mencionar n-butoxi, i-butoxi, s-butoxi, t-butoxi, c-butoxi, 1-metil-c-propoxi, 2-metil-c-propoxi, n-pentiloxi, 1-metil-n-butoxi, 2-metil-n-butoxi, 3-metil-n-butoxi, 1,1-dimetil-n-propoxi, 1,2-dimetil-n-propoxi, 2,2-dimetil-n-propoxi, 1-etil-n-propoxi, c-pentiloxi, 1-metil-c-butoxi, 2-metil-c-butoxi, 3-metil-c-butoxi, 1,2-dimetil-c-propoxi, 2,3-dimetil-c-propoxi, 1-etil-c-propoxi, 2-etil-c-propoxi, n-hexiloxi, 1-metil-n-pentiloxi, 2-metil-n-pentiloxi, 3-metil-n-pentiloxi, 4-metil-n-pentiloxi, 1,1-dimetil-n-butoxi, 1,2-dimetil-n-butoxi, 1,3-dimetil-n-butoxi, 2,2-dimetil-n-butoxi, 2,3-dimetil-n-butoxi, 3,3-dimetil-n-butoxi, 1-etil-n-butoxi, 2-etil-n-butoxi, 1,1,2-trimetil-n-propoxi, 1,2,2-trimetil-n-propoxi, 1-etil-1-metil-n-propoxi, 1-etil-2-metil-n-propoxi, c-hexiloxi, 1-metil-c-pentiloxi, 2-metil-c-pentiloxi, 3-metil-c-pentiloxi, 1-etil-c-butoxi, 2-etil-c-butoxi, 3-etil-c-butoxi, 1,2-dimetil-c-butoxi, 1,3-dimetil-c-butoxi, 2,2-dimetil-c-butoxi, 2,3-dimetil-c-butoxi, 2,4-dimetil-c-butoxi, 3,3-dimetil-c-butoxi, 1-n-propil-c-propoxi, 2-n-propil-c-propoxi, 1-i-propil-c-propoxi, 2-i-propil-c-propoxi, 1,2,2-trimetil-c-propoxi, 1,2,3-trimetil-c-propoxi, 2,2,3-trimetil-c-propoxi, 1-etil-2-metil-c-propoxi, 2-etil-1-metil-c-propoxi, 2-etil-2-metil-c-propoxi, 2-etil-3-metil-c-propoxi, 1-metil-1-etil-n-pentiloxi, 1-heptiloxi, 2-heptiloxi, 1-etil-1,2-dimetil-n-propiloxi, 1-etil-2,2-dimetil-n-propiloxi, 1-octiloxi, 3-octiloxi, 4-metil-3-n-heptiloxi, 6-metil-2-n-heptiloxi, 2-propil-1-n-heptiloxi, 2,4,4-trimetil-1-n-pentiloxi, 1-noniloxi, 2-noniloxi, 2,6-dimetil-4-n-heptiloxi, 3-etil-2,2-dimetil-3-n-pentiloxi, 3,5,5-trimetil-1-n-hexiloxi, 1-deciloxi, 2-deciloxi, 4-deciloxi, 3,7-dimetil-1-n-octiloxi o 3,7-dimetil-3-n-octiloxi.

Un grupo alcoxi(C₁-C₁₀)carbonilo puede ser lineal, ramificado o un grupo cicloalcoxi(C₃-C₁₀)carbonilo, y como ejemplos específicos, se pueden mencionar metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, i-propoxicarbonilo, c-propoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, i-butoxicarbonilo, s-butoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, c-butoxicarbonilo, 1-metil-c-propoxicarbonilo, 2-metil-c-propoxicarbonilo, n-pentiloxicarbonilo, 1-metil-n-butoxicarbonilo, 2-metil-n-butoxicarbonilo, 3-metil-n-butoxicarbonilo, 1,1-dimetil-n-propoxicarbonilo, 1,2-dimetil-n-propoxicarbonilo, 2,2-dimetil-n-propoxicarbonilo, 1-etil-n-propoxicarbonilo, c-pentiloxicarbonilo, 1-metil-c-butoxicarbonilo, 2-metil-c-butoxicarbonilo, 3-metil-c-butoxicarbonilo, 1,2-dimetil-c-propoxicarbonilo, 2,3-dimetil-c-propoxicarbonilo, 1-etil-c-propoxicarbonilo, 2-etil-c-propoxicarbonilo, n-hexiloxicarbonilo, 1-metil-n-pentiloxicarbonilo, 2-metil-n-pentiloxicarbonilo, 3-metil-n-pentiloxicarbonilo, 4-metil-n-pentiloxicarbonilo, 1,1-dimetil-n-butoxicarbonilo, 1,2-dimetil-n-butoxicarbonilo, 1,3-dimetil-n-butoxicarbonilo, 2,2-dimetil-n-butoxicarbonilo, 2,3-dimetil-n-butoxicarbonilo, 3,3-dimetil-n-butoxicarbonilo, 1-etil-n-butoxicarbonilo, 2-etil-n-butoxicarbonilo, 1,1,2-trimetil-n-propoxicarbonilo, 1,2,2-trimetil-n-propoxicarbonilo, 1-etil-1-metil-n-propoxicarbonilo, 1-etil-2-metil-n-propoxicarbonilo, c-hexiloxicarbonilo, 1-metil-c-pentiloxicarbonilo, 2-metil-c-pentiloxicarbonilo, 3-metil-c-pentiloxicarbonilo, 1-etil-c-butoxicarbonilo, 2-etil-c-butoxicarbonilo, 3-etil-c-butoxicarbonilo, 1,2-dimetil-c-butoxicarbonilo, 1,3-dimetil-c-butoxicarbonilo, 2,2-dimetil-c-butoxicarbonilo, 2,3-dimetil-c-butoxicarbonilo, 2,4-dimetil-c-butoxicarbonilo, 3,3-dimetil-c-butoxicarbonilo, 1-n-propil-c-propoxicarbonilo, 2-n-propil-c-propoxicarbonilo, 1-i-propil-c-propoxicarbonilo, 2-i-propil-c-propoxicarbonilo, 1,2,2-trimetil-c-propoxicarbonilo, 1,2,3-trimetil-c-propoxicarbonilo, 2,2,3-trimetil-c-propoxicarbonilo, 1-etil-2-metil-c-propoxicarbonilo, 2-etil-1-metil-c-propoxicarbonilo, 2-etil-2-metil-c-propoxicarbonilo, 2-etil-3-metil-c-propoxicarbonilo, 1-metil-1-etil-n-pentiloxicarbonilo,

1-heptiloxicarbonilo, 2-heptiloxicarbonilo, 1-etil-1,2-dimetil-n-propiloxicarbonilo, 1-etil-2,2-dimetil-n-propiloxicarbonilo, 1-octiloxicarbonilo, 3-octiloxicarbonilo, 4-metil-3-n-heptiloxicarbonilo, 6-metil-2-n-heptiloxicarbonilo, 2-propil-1-n-heptiloxicarbonilo, 2,4,4-trimetil-1-n-pentiloxicarbonilo, 1-noniloxicarbonilo, 2-noniloxicarbonilo, 2,6-dimetil-4-n-heptiloxicarbonilo, 3-etil-2,2-dimetil-3-n-pentiloxicarbonilo, 3,5,5-trimetil-1-n-hexiloxicarbonilo, 1-deciloxicarbonilo, 2-deciloxicarbonilo, 4-deciloxicarbonilo, 3,7-dimetil-1-n-octiloxicarbonilo o 3,7-dimetil-3-n-octiloxicarbonilo.

Un grupo alquil(C₁-C₁₀)carboniloxi puede ser lineal, ramificado o un grupo cicloalquil(C₃-C₁₀)carboniloxi, y como ejemplos específicos, se pueden mencionar metilcarboniloxi, etilcarboniloxi, n-propilcarboniloxi, i-propilcarboniloxi, c-propilcarboniloxi, n-butilcarboniloxi, i-butilcarboniloxi, s-butilcarboniloxi, t-butilcarboniloxi, c-butilcarboniloxi, 1-metil-c-propilcarboniloxi, 2-metil-c-propilcarboniloxi, n-pentilcarboniloxi, 1-metil-n-butilcarboniloxi, 2-metil-n-butilcarboniloxi, 3-metil-n-butilcarboniloxi, 1,1-dimetil-n-propilcarboniloxi, 1,2-dimetil-n-propilcarboniloxi, 2,2-dimetil-n-propilcarboniloxi, 1-etil-n-propilcarboniloxi, c-pentilcarboniloxi, 1-metil-c-butilcarboniloxi, 2-metil-c-butilcarboniloxi, 3-metil-c-butilcarboniloxi, 1,2-dimetil-c-propilcarboniloxi, 2,3-dimetil-c-propilcarboniloxi, 1-etil-c-propilcarboniloxi, 2-etil-c-propilcarboniloxi, n-hexilcarboniloxi, 1-metil-n-pentilcarboniloxi, 2-metil-n-pentilcarboniloxi, 3-metil-n-pentilcarboniloxi, 4-metil-n-pentilcarboniloxi, 1,1-dimetil-n-butilcarboniloxi, 1,2-dimetil-n-butilcarboniloxi, 1,3-dimetil-n-butilcarboniloxi, 2,2-dimetil-n-butilcarboniloxi, 2,3-dimetil-n-butilcarboniloxi, 3,3-dimetil-n-butilcarboniloxi, 1-etil-n-butilcarboniloxi, 2-etil-n-butilcarboniloxi, 1,1,2-trimetil-n-propilcarboniloxi, 1,2,2-trimetil-n-propilcarboniloxi, 1-etil-1-metil-n-propilcarboniloxi, 1-etil-2-metil-n-propilcarboniloxi, c-hexilcarboniloxi, 1-metil-c-pentilcarboniloxi, 2-metil-c-pentilcarboniloxi, 3-metil-c-pentilcarboniloxi, 1-etil-c-butilcarboniloxi, 2-etil-c-butilcarboniloxi, 3-etil-c-butilcarboniloxi, 1,2-dimetil-c-butilcarboniloxi, 1,3-dimetil-c-butilcarboniloxi, 2,2-dimetil-c-butilcarboniloxi, 2,3-dimetil-c-butilcarboniloxi, 2,4-dimetil-c-butilcarboniloxi, 3,3-dimetil-c-butilcarboniloxi, 1-n-propil-c-propilcarboniloxi, 2-n-propil-c-propilcarboniloxi, 1-i-propil-c-propilcarboniloxi, 2-i-propil-c-propilcarboniloxi, 1,2,2-trimetil-c-propilcarboniloxi, 1,2,3-trimetil-c-propilcarboniloxi, 2,2,3-trimetil-c-propilcarboniloxi, 1-etil-2-metil-c-propilcarboniloxi, 2-etil-1-metil-c-propilcarboniloxi, 2-etil-2-metil-c-propilcarboniloxi, 2-etil-3-metil-c-propilcarboniloxi, 1-metil-1-etil-n-pentilcarboniloxi, 1-heptilcarboniloxi, 2-heptilcarboniloxi, 1-etil-1,2-dimetil-n-propilcarboniloxi, 1-etil-2,2-dimetil-n-propilcarboniloxi, 1-octilcarboniloxi, 3-octilcarboniloxi, 4-metil-3-n-heptilcarboniloxi, 6-metil-2-n-heptilcarboniloxi, 2-propil-1-n-heptilcarboniloxi, 2,4,4-trimetil-1-n-pentilcarboniloxi, 1-nonilcarboniloxi, 2-nonilcarboniloxi, 2,6-dimetil-4-n-heptilcarboniloxi, 3-etil-2,2-dimetil-3-n-pentilcarboniloxi, 3,5,5-trimetil-1-n-hexilcarboniloxi, 1-decilcarboniloxi, 2-decilcarboniloxi, 4-decilcarboniloxi, 3,7-dimetil-1-n-octilcarboniloxi o 3,7-dimetil-3-n-octilcarboniloxi.

Un grupo alquil(C₁-C₁₀)carbonilamino puede ser lineal, ramificado o un grupo cicloalquil(C₃-C₁₀)carbonilamino, y como ejemplos específicos, se pueden mencionar metilcarbonilamino, etilcarbonilamino, n-propilcarbonilamino, i-propilcarbonilamino, c-propilcarbonilamino, n-butilcarbonilamino, i-butilcarbonilamino, s-butilcarbonilamino, t-butilcarbonilamino, c-butilcarbonilamino, 1-metil-c-propilcarbonilamino, 2-metil-c-propilcarbonilamino, n-pentilcarbonilamino, 1-metil-n-butilcarbonilamino, 2-metil-n-butilcarbonilamino, 3-metil-n-butilcarbonilamino, 1,1-dimetil-n-propilcarbonilamino, 1,2-dimetil-n-propilcarbonilamino, 2,2-dimetil-n-propilcarbonilamino, 1-etil-n-propilcarbonilamino, c-pentilcarbonilamino, 1-metil-c-butilcarbonilamino, 2-metil-c-butilcarbonilamino, 3-metil-c-butilcarbonilamino, 1,2-dimetil-c-propilcarbonilamino, 2,3-dimetil-c-propilcarbonilamino, 1-etil-c-propilcarbonilamino, 2-etil-c-propilcarbonilamino, n-hexilcarbonilamino, 1-metil-n-pentilcarbonilamino, 2-metil-n-pentilcarbonilamino, 3-metil-n-pentilcarbonilamino, 4-metil-n-pentilcarbonilamino, 1,1-dimetil-n-butilcarbonilamino, 1,2-dimetil-n-butilcarbonilamino, 1,3-dimetil-n-butilcarbonilamino, 2,2-dimetil-n-butilcarbonilamino, 2,3-dimetil-n-butilcarbonilamino, 3,3-dimetil-n-butilcarbonilamino, 1-etil-n-butilcarbonilamino, 2-etil-n-butilcarbonilamino, 1,1,2-trimetil-n-propilcarbonilamino, 1,2,2-trimetil-n-propilcarbonilamino, 1-etil-1-metil-n-propilcarbonilamino, 1-etil-2-metil-n-propilcarbonilamino, c-hexilcarbonilamino, 1-metil-c-pentilcarbonilamino, 2-metil-c-pentilcarbonilamino, 3-metil-c-pentilcarbonilamino, 1-etil-c-butilcarbonilamino, 2-etil-c-butilcarbonilamino, 3-etil-c-butilcarbonilamino, 1,2-dimetil-c-butilcarbonilamino, 1,3-dimetil-c-butilcarbonilamino, 2,2-dimetil-c-butilcarbonilamino, 2,3-dimetil-c-butilcarbonilamino, 2,4-dimetil-c-butilcarbonilamino, 3,3-dimetil-c-butilcarbonilamino, 1-n-propil-c-propilcarbonilamino, 2-n-propil-c-propilcarbonilamino, 1-i-propil-c-propilcarbonilamino, 2-i-propil-c-propilcarbonilamino, 1,2,2-trimetil-c-propilcarbonilamino, 1,2,3-trimetil-c-propilcarbonilamino, 2,2,3-trimetil-c-propilcarbonilamino, 1-etil-2-metil-c-propilcarbonilamino, 2-etil-1-metil-c-propilcarbonilamino, 2-etil-2-metil-c-propilcarbonilamino, 2-etil-3-metil-c-propilcarbonilamino, 1-metil-1-etil-n-pentilcarbonilamino, 1-heptilcarbonilamino, 2-heptilcarbonilamino, 1-etil-1,2-dimetil-n-propilcarbonilamino, 1-etil-2,2-dimetil-n-propilcarbonilamino, 1-octilcarbonilamino, 3-octilcarbonilamino, 4-metil-3-n-heptilcarbonilamino, 6-metil-2-n-heptilcarbonilamino, 2-propil-1-n-heptilcarbonilamino, 2,4,4-trimetil-1-n-pentilcarbonilamino, 1-nonilcarbonilamino, 2-nonilcarbonilamino, 2,6-dimetil-4-n-heptilcarbonilamino, 3-etil-2,2-dimetil-3-n-pentilcarbonilamino, 3,5,5-trimetil-1-n-hexilcarbonilamino, 1-decilcarbonilamino, 2-decilcarbonilamino, 4-decilcarbonilamino, 3,7-dimetil-1-n-octilcarbonilamino o 3,7-dimetil-3-n-octilcarbonilamino.

Un grupo monoalquil(C₁-C₁₀)amino puede ser lineal, ramificado o un grupo cicloalquil(C₃-C₁₀)amino, y como ejemplos específicos, se pueden mencionar metilamino, etilamino, n-propilamino, i-propilamino, c-propilamino, n-butilamino, i-butilamino, s-butilamino, t-butilamino, c-butilamino, 1-metil-c-propilamino, 2-metil-c-propilamino, n-pentilamino, 1-metil-n-butilamino, 2-metil-n-butilamino, 3-metil-n-butilamino, 1,1-dimetil-n-propilamino, 1,2-dimetil-n-propilamino, 2,2-dimetil-n-propilamino, 1-etil-n-propilamino, c-pentilamino, 1-metil-c-butilamino, 2-metil-c-butilamino, 3-metil-c-butilamino, 1,2-dimetil-c-propilamino, 2,3-dimetil-c-propilamino, 1-etil-c-propilamino, 2-etil-c-propilamino, n-hexilamino, 1-metil-n-pentilamino, 2-metil-n-pentilamino, 3-metil-n-pentilamino, 4-metil-n-pentilamino, 1,1-dimetil-n-

butilamino, 1,2-dimetil-n-butilamino, 1,3-dimetil-n-butilamino, 2,2-dimetil-n-butilamino, 2,3-dimetil-n-butilamino, 3,3-dimetil-n-butilamino, 1-etil-n-butilamino, 2-etil-n-butilamino, 1,1,2-trimetil-n-propilamino, 1,2,2-trimetil-n-propilamino, 1-etil-1-metil-n-propilamino, 1-etil-2-metil-n-propilamino, c-hexilamino, 1-metil-c-pentilamino, 2-metil-c-pentilamino, 3-metil-c-pentilamino, 1-etil-c-butilamino, 2-etil-c-butilamino, 3-etil-c-butilamino, 1,2-dimetil-c-butilamino, 1,3-dimetil-c-butilamino, 2,2-dimetil-c-butilamino, 2,3-dimetil-c-butilamino, 2,4-dimetil-c-butilamino, 3,3-dimetil-c-butilamino, 1-n-propil-c-propilamino, 2-n-propil-c-propilamino, 1-i-propil-c-propilamino, 2-i-propil-c-propilamino, 1,2,2-trimetil-c-propilamino, 1,2,3-trimetil-c-propilamino, 2,2,3-trimetil-c-propilamino, 1-etil-2-metil-c-propilamino, 2-etil-1-metil-c-propilamino, 2-etil-2-metil-c-propilamino, 2-etil-3-metil-c-propilamino, 1-metil-1-etil-n-pentilamino, 1-heptilamino, 2-heptilamino, 1-etil-1,2-dimetil-n-propilamino, 1-etil-2,2-dimetil-n-propilamino, 1-octilamino, 3-octilamino, 4-metil-3-n-heptilamino, 6-metil-2-n-heptilamino, 2-propil-1-n-heptilamino, 2,4,4-trimetil-1-n-pentilamino, 1-nonilamino, 2-nonilamino, 2,6-dimetil-4-n-heptilamino, 3-etil-2,2-dimetil-3-n-pentilamino, 3,5,5-trimetil-1-n-hexilamino, 1-decilamino, 2-decilamino, 4-decilamino, 3,7-dimetil-1-n-octilamino o 3,7-dimetil-3-n-octilamino.

Un grupo di-alquil(C₁-C₁₀)amino puede ser simétrico o asimétrico. Un grupo di-alquilalquil(C₁-C₁₀)amino simétrico puede ser lineal, ramificado o un grupo cicloalquil(C₃-C₁₀)amino, y como ejemplos específicos, se pueden mencionar dimetilamino, dietilamino, di-n-propilamino, di-i-propilamino, di-c-propilamino, di-n-butilamino, di-i-butilamino, di-s-butilamino, di-t-butilamino, di-c-butilamino, di-(1-metil-c-propil)amino, di-(2-metil-c-propil)amino, di-n-pentilamino, di-(1-metil-n-butil)amino, di-(2-metil-n-butil)amino, di-(3-metil-n-butil)amino, di-(1,1-dimetil-n-propil)amino, di-(1,2-dimetil-n-propil)amino, di-(2,2-dimetil-n-propil)amino, di-(1-etil-n-propil)amino, di-c-pentilamino, di-(1-metil-c-butil)amino, di-(2-metil-c-butil)amino, di-(3-metil-c-butil)amino, di-(1,2-dimetil-c-propil)amino, di-(2,3-dimetil-c-propil)amino, di-(1-etil-c-propil)amino, di-(2-etil-c-propil)amino, di-n-hexilamino, di-(1-metil-n-pentil)amino, di-(2-metil-n-pentil)amino, di-(3-metil-n-pentil)amino, di-(4-metil-n-pentil)amino, di-(1,1-dimetil-n-butil)amino, di-(1,2-dimetil-n-butil)amino, di-(1,3-dimetil-n-butil)amino, di-(2,2-dimetil-n-butil)amino, di-(2,3-dimetil-n-butil)amino, di-(3,3-dimetil-n-butil)amino, di-(1-etil-n-butil)amino, di-(2-etil-n-butil)amino, di-(1,1,2-trimetil-n-propil)amino, di-(1,2,2-trimetil-n-propil)amino, di-(1-etil-1-metil-n-propil)amino, di-(1-etil-2-metil-n-propil)amino, di-c-hexilamino, di-(1-metil-c-pentil)amino, di-(2-metil-c-pentil)amino, di-(3-metil-c-pentil)amino, di-(1-etil-c-butil)amino, di-(2-etil-c-butil)amino, di-(3-etil-c-butil)amino, di-(1,2-dimetil-c-butil)amino, di-(1,3-dimetil-c-butil)amino, di-(2,2-dimetil-c-butil)amino, di-(2,3-dimetil-c-butil)amino, di-(2,4-dimetil-c-butil)amino, di-(3,3-dimetil-c-butil)amino, di-(1-n-propil-c-propil)amino, di-(2-n-propil-c-propil)amino, di-(1-i-propil-c-propil)amino, di-(2-i-propil-c-propil)amino, di-(1,2,2-trimetil-c-propil)amino, di-(1,2,3-trimetil-c-propil)amino, di-(2,2,3-trimetil-c-propil)amino, di-(1-etil-2-metil-c-propil)amino, di-(2-etil-1-metil-c-propil)amino, di-(2-etil-2-metil-c-propil)amino, di-(2-etil-3-metil-c-propil)amino, di-(1-metil-1-etil-n-pentil)amino, di-(1-heptil)amino, di-(2-heptil)amino, di-(1-etil-1,2-dimetil-n-propil)amino, di-(1-etil-2,2-dimetil-n-propil)amino, di-(1-octil)amino, di-(3-octil)amino, di-(4-metil-3-n-heptil)amino, di-(6-metil-2-n-heptil)amino, di-(2-propil-1-n-heptil)amino, di-(2,4,4-trimetil-1-n-pentil)amino, di-(1-nonil)amino, di-(2-nonil)amino, di-(2,6-dimetil-4-n-heptil)amino, di-(3-etil-2,2-dimetil-3-n-pentil)amino, di-(3,5,5-trimetil-1-n-hexil)amino, di-(1-decil)amino, di-(2-decil)amino, di-(4-decil)amino, di-(3,7-dimetil-1-n-octil)amino o di-(3,7-dimetil-3-n-octil)amino.

Un grupo di-alquil(C₁-C₁₀)amino asimétrico puede ser lineal, ramificado o un grupo cicloalquil(C₃-C₁₀)amino, y como ejemplos específicos, se pueden mencionar (metil, etil)amino, (metil, n-propil)amino, (metil, i-propil)amino, (metil, c-propil)amino, (metil, n-butil)amino, (metil, i-butil)amino, (metil, s-butil)amino, (metil, t-butil)amino, (metil, n-pentil)amino, (metil, c-pentil)amino, (metil, n-hexil)amino, (metil, c-hexil)amino, (etil, n-propil)amino, (etil, i-propil)amino, (etil, c-propil)amino, (etil, n-butil)amino, (etil, i-butil)amino, (etil, s-butil)amino, (etil, t-butil)amino, (etil, n-pentil)amino, (etil, c-pentil)amino, (etil, n-hexil)amino, (etil, c-hexil)amino, (n-propil, i-propil)amino, (n-propil, c-propil)amino, (n-propil, n-butil)amino, (n-propil, i-butil)amino, (n-propil, s-butil)amino, (n-propil, t-butil)amino, (n-propil, n-pentil)amino, (n-propil, c-pentil)amino, (n-propil, n-hexil)amino, (n-propil, c-hexil)amino, (i-propil, c-propil)amino, (i-propil, n-butil)amino, (i-propil, i-butil)amino, (i-propil, s-butil)amino, (i-propil, t-butil)amino, (i-propil, n-pentil)amino, (i-propil, c-pentil)amino, (i-propil, n-hexil)amino, (i-propil, c-hexil)amino, (c-propil, n-butil)amino, (c-propil, i-butil)amino, (c-propil, s-butil)amino, (c-propil, t-butil)amino, (c-propil, n-pentil)amino, (c-propil, c-pentil)amino, (c-propil, n-hexil)amino, (c-propil, c-hexil)amino, (n-butil, i-butil)amino, (n-butil, s-butil)amino, (n-butil, t-butil)amino, (n-butil, n-pentil)amino, (n-butil, c-pentil)amino, (n-butil, n-hexil)amino, (n-butil, c-hexil)amino, (i-butil, s-butil)amino, (i-butil, t-butil)amino, (i-butil, n-pentil)amino, (i-butil, c-pentil)amino, (i-butil, n-hexil)amino, (i-butil, c-hexil)amino, (s-butil, t-butil)amino, (s-butil, n-pentil)amino, (s-butil, c-pentil)amino, (s-butil, n-hexil)amino, (s-butil, c-hexil)amino, (t-butil, n-pentil)amino, (t-butil, c-pentil)amino, (t-butil, n-hexil)amino, (t-butil, c-hexil)amino, (n-pentil, c-pentil)amino, (n-pentil, n-hexil)amino, (n-pentil, c-hexil)amino, (c-pentil, n-hexil)amino, (c-pentil, c-hexil)amino, (n-hexil, c-hexil)amino, (metil, n-heptil)amino, (metil, n-octil)amino, (metil, n-nonil)amino, (metil, n-decil)amino, (etil, n-heptil)amino, (etil, n-octil)amino, (etil, n-nonil)amino o (etil, n-decil)amino.

Un grupo alquil(C₁-C₁₀)aminocarbonilo puede ser lineal, ramificado o un grupo cicloalquil(C₁-C₁₀)aminocarbonilo y puede ser un grupo di-alquil(C₁-C₁₀)aminocarbonilo, y como ejemplos específicos, se pueden mencionar metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, n-propilaminocarbonilo, i-propilaminocarbonilo, c-propilaminocarbonilo, n-butilaminocarbonilo, i-butilaminocarbonilo, s-butilaminocarbonilo, t-butilaminocarbonilo, c-butilaminocarbonilo, 1-metil-c-propilaminocarbonilo, 2-metil-c-propilaminocarbonilo, n-pentilaminocarbonilo, 1-metil-n-butilaminocarbonilo, 2-metil-n-butilaminocarbonilo, 3-metil-n-butilaminocarbonilo, 1,1-dimetil-n-propilaminocarbonilo, 1,2-dimetil-n-propilaminocarbonilo, 2,2-dimetil-n-propilaminocarbonilo, 1-etil-n-propilaminocarbonilo, c-pentilaminocarbonilo, 1-

metil-c-butilaminocarbonilo, 2-metil-c-butilaminocarbonilo, 3-metil-c-butilaminocarbonilo, 1,2-dimetil-c-propilaminocarbonilo, 2,3-dimetil-c-propilaminocarbonilo, 1-etil-c-propilaminocarbonilo, 2-etil-c-propilaminocarbonilo, n-hexilaminocarbonilo, 1-metil-n-pentilaminocarbonilo, 2-metil-n-pentilaminocarbonilo, 3-metil-n-pentilaminocarbonilo, 4-metil-n-pentilaminocarbonilo, 1,1-dimetil-n-butilaminocarbonilo, 1,2-dimetil-n-butilaminocarbonilo, 1,3-dimetil-n-butilaminocarbonilo, 2,2-dimetil-n-butilaminocarbonilo, 2,3-dimetil-n-butilaminocarbonilo, 3,3-dimetil-n-butilaminocarbonilo, 1-etil-n-butilaminocarbonilo, 2-etil-n-butilaminocarbonilo, 1,1,2-trimetil-n-propilaminocarbonilo, 1,2,2-trimetil-n-propilaminocarbonilo, 1-etil-1-metil-n-propilaminocarbonilo, 1-etil-2-metil-n-propilaminocarbonilo, c-hexilaminocarbonilo, 1-metil-c-pentilaminocarbonilo, 2-metil-c-pentilaminocarbonilo, 3-metil-c-pentilaminocarbonilo, 1-etil-c-butilaminocarbonilo, 2-etil-c-butilaminocarbonilo, 3-etil-c-butilaminocarbonilo, 1,2-dimetil-c-butilaminocarbonilo, 1,3-dimetil-c-butilaminocarbonilo, 2,2-dimetil-c-butilaminocarbonilo, 2,3-dimetil-c-butilaminocarbonilo, 2,4-dimetil-c-butilaminocarbonilo, 3,3-dimetil-c-butilaminocarbonilo, 1-n-propil-c-propilaminocarbonilo, 2-n-propil-c-propilaminocarbonilo, 1-i-propil-c-propilaminocarbonilo, 2-i-propil-c-propilaminocarbonilo, 1,2,2-trimetil-c-propilaminocarbonilo, 1,2,3-trimetil-c-propilaminocarbonilo, 2,2,3-trimetil-c-propilaminocarbonilo, 1-etil-2-metil-c-propilaminocarbonilo, 2-etil-1-metil-c-propilaminocarbonilo, 2-etil-2-metil-c-propilaminocarbonilo, 2-etil-3-metil-c-propilaminocarbonilo, 1-metil-1-etil-n-pentilaminocarbonilo, 1-heptilaminocarbonilo, 2-heptilaminocarbonilo, 1-etil-1,2-dimetil-n-propilaminocarbonilo, 1-etil-2,2-dimetil-n-propilaminocarbonilo, 1-octilaminocarbonilo, 3-octilaminocarbonilo, 4-metil-3-n-heptilaminocarbonilo, 6-metil-2-n-heptilaminocarbonilo, 2-propil-1-n-heptilaminocarbonilo, 2,4,4-trimetil-1-n-pentilaminocarbonilo, 1-nonilaminocarbonilo, 2-nonilaminocarbonilo, 2,6-dimetil-4-n-heptilaminocarbonilo, 3-etil-2,2-dimetil-3-n-pentilaminocarbonilo, 3,5,5-trimetil-1-n-hexilaminocarbonilo, 1-decilaminocarbonilo, 2-decilaminocarbonilo, 4-decilaminocarbonilo, 3,7-dimetil-1-n-octilaminocarbonilo o 3,7-dimetil-3-n-octilaminocarbonilo.

Un grupo di-alquil(C₁-C₁₀)aminocarbonilo puede ser simétrico o asimétrico. Un grupo di-alquil(C₁-C₁₀)aminocarbonilo simétrico puede ser lineal, ramificado o un grupo cicloalquil(C₃-C₁₀)aminocarbonilo, y como ejemplos específicos, se pueden mencionar dimetilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, di-n-propilaminocarbonilo, di-i-propilaminocarbonilo, di-c-propilaminocarbonilo, di-n-butilaminocarbonilo, di-i-butilaminocarbonilo, di-s-butilaminocarbonilo, di-t-butilaminocarbonilo, di-c-butilaminocarbonilo, di-(1-metil-c-propil)aminocarbonilo, di-(2-metil-c-propil)aminocarbonilo, di-n-pentilaminocarbonilo, di-(1-metil-n-butil)aminocarbonilo, di-(2-metil-n-butil)aminocarbonilo, di-(3-metil-n-butil)aminocarbonilo, di-(1,1-dimetil-n-propil)aminocarbonilo, di-(1,2-dimetil-n-propil)aminocarbonilo, di-(2,2-dimetil-n-propil)aminocarbonilo, di-(1-etil-n-propil)aminocarbonilo, di-c-pentilaminocarbonilo, di-(1-metil-c-butil)aminocarbonilo, di-(2-metil-c-butil)aminocarbonilo, di-(3-metil-c-butil)aminocarbonilo, di-(1,2-dimetil-c-propil)aminocarbonilo, di-(2,3-dimetil-c-propil)aminocarbonilo, di-(1-etil-c-propil)aminocarbonilo, di-(2-etil-c-propil)aminocarbonilo, di-n-hexilaminocarbonilo, di-(1-metil-n-pentil)aminocarbonilo, di-(2-metil-n-pentil)aminocarbonilo, di-(3-metil-n-pentil)aminocarbonilo, di-(4-metil-n-pentil)aminocarbonilo, di-(1,1-dimetil-n-butil)aminocarbonilo, di-(1,2-dimetil-n-butil)aminocarbonilo, di-(1,3-dimetil-n-butil)aminocarbonilo, di-(2,2-dimetil-n-butil)aminocarbonilo, di-(2,3-dimetil-n-butil)aminocarbonilo, di-(3,3-dimetil-n-butil)aminocarbonilo, di-(1-etil-n-butil)aminocarbonilo, di-(2-etil-n-butil)aminocarbonilo, di-(1,1,2-trimetil-n-propil)aminocarbonilo, di-(1,2,2-trimetil-n-propil)aminocarbonilo, di-(1-etil-1-metil-n-propil)aminocarbonilo, di-(1-etil-2-metil-n-propil)aminocarbonilo, di-c-hexilaminocarbonilo, di-(1-metil-c-pentil)aminocarbonilo, di-(2-metil-c-pentil)aminocarbonilo, di-(3-metil-c-pentil)aminocarbonilo, di-(1-etil-c-butil)aminocarbonilo, di-(2-etil-c-butil)aminocarbonilo, di-(3-etil-c-butil)aminocarbonilo, di-(1,2-dimetil-c-butil)aminocarbonilo, di-(1,3-dimetil-c-butil)aminocarbonilo, di-(2,2-dimetil-c-butil)aminocarbonilo, di-(2,3-dimetil-c-butil)aminocarbonilo, di-(2,4-dimetil-c-butil)aminocarbonilo, di-(3,3-dimetil-c-butil)aminocarbonilo, di-(1-n-propil-c-propil)aminocarbonilo, di-(2-n-propil-c-propil)aminocarbonilo, di-(1-i-propil-c-propil)aminocarbonilo, di-(2-i-propil-c-propil)aminocarbonilo, di-(1,2,2-trimetil-c-propil)aminocarbonilo, di-(1,2,3-trimetil-c-propil)aminocarbonilo, di-(2,2,3-trimetil-c-propil)aminocarbonilo, di-(1-etil-2-metil-c-propil)aminocarbonilo, di-(2-etil-1-metil-c-propil)aminocarbonilo, di-(2-etil-2-metil-c-propil)aminocarbonilo, di-(2-etil-3-metil-c-propil)aminocarbonilo, di-(1-metil-1-etil-n-pentil)aminocarbonilo, di-(1-heptil)aminocarbonilo, di-(2-heptil)aminocarbonilo, di-(1-etil-1,2-dimetil-n-propil)aminocarbonilo, di-(1-etil-2,2-dimetil-n-propil)aminocarbonilo, di-(1-octil)aminocarbonilo, di-(3-octil)aminocarbonilo, di-(4-metil-3-n-heptil)aminocarbonilo, di-(6-metil-2-n-heptil)aminocarbonilo, di-(2-propil-1-n-heptil)aminocarbonilo, di-(2,4,4-trimetil-1-n-pentil)aminocarbonilo, di-(1-nonil)aminocarbonilo, di-(2-nonil)aminocarbonilo, di-(2,6-dimetil-4-n-heptil)aminocarbonilo, di-(3-etil-2,2-dimetil-3-n-pentil)aminocarbonilo, di-(3,5,5-trimetil-1-n-hexil)aminocarbonilo, di-(1-decil)aminocarbonilo, di-(2-decil)aminocarbonilo, di-(4-decil)aminocarbonilo, di-(3,7-dimetil-1-n-octil)aminocarbonilo o di-(3,7-dimetil-3-n-octil)aminocarbonilo.

Un grupo dialquil(C₁-C₁₀)aminocarbonilo asimétrico puede ser lineal, ramificado o un grupo cicloalquil(C₃-C₁₀)aminocarbonilo, y como ejemplos específicos, se pueden mencionar (metil, etil)aminocarbonilo, (metil, n-propil)aminocarbonilo, (metil, i-propil)aminocarbonilo, (metil, c-propil)aminocarbonilo, (metil, n-butil)aminocarbonilo, (metil, i-butil)aminocarbonilo, (metil, s-butil)aminocarbonilo, (metil, t-butil)aminocarbonilo, (metil, n-pentil)aminocarbonilo, (metil, c-pentil)aminocarbonilo, (metil, n-hexil)aminocarbonilo, (metil, c-hexil)aminocarbonilo, (etil, n-propil)aminocarbonilo, (etil, i-propil)aminocarbonilo, (etil, c-propil)aminocarbonilo, (etil, n-butil)aminocarbonilo, (etil, i-butil)aminocarbonilo, (etil, s-butil)aminocarbonilo, (etil, t-butil)aminocarbonilo, (etil, n-pentil)aminocarbonilo, (etil, c-pentil)aminocarbonilo, (etil, n-hexil)aminocarbonilo, (etil, c-hexil)aminocarbonilo, (n-propil, i-propil)aminocarbonilo, (n-propil, c-propil)aminocarbonilo, (n-propil, n-butil)aminocarbonilo, (n-propil, i-butil)aminocarbonilo, (n-propil, s-butil)aminocarbonilo, (n-propil, t-butil)aminocarbonilo, (n-propil, n-pentil)aminocarbonilo, (n-propil, c-pentil)aminocarbonilo, (n-propil, n-hexil)aminocarbonilo, (n-propil, c-

5 hexil)aminocarbonilo, (i-propil, c-propil)aminocarbonilo, (i-propil, n-butil)aminocarbonilo, (i-propil, i-butil)aminocarbonilo, (i-propil, s-butil)aminocarbonilo, (i-propil, t-butil)aminocarbonilo, (i-propil, n-pentil)aminocarbonilo, (i-propil, c-pentil)aminocarbonilo, (i-propil, n-hexil)aminocarbonilo, (i-propil, c-hexil)aminocarbonilo, (i-propil, c-hexil)aminocarbonilo, (c-propil, n-butil)aminocarbonilo, (c-propil, i-butil)aminocarbonilo, (c-propil, s-butil)aminocarbonilo, (c-propil, t-butil)aminocarbonilo, (c-propil, n-pentil)aminocarbonilo, (c-propil, c-pentil)aminocarbonilo, (c-propil, n-hexil)aminocarbonilo, (c-propil, c-hexil)aminocarbonilo, (n-butil, i-butil)aminocarbonilo, (n-butil, s-butil)aminocarbonilo, (n-butil, t-butil)aminocarbonilo, (n-butil, n-pentil)aminocarbonilo, (n-butil, c-pentil)aminocarbonilo, (n-butil, n-hexil)aminocarbonilo, (n-butil, c-hexil)aminocarbonilo, (i-butil, s-butil)aminocarbonilo, (i-butil, t-butil)aminocarbonilo, (i-butil, n-pentil)aminocarbonilo, (i-butil, c-pentil)aminocarbonilo, (i-butil, n-hexil)aminocarbonilo, (i-butil, c-hexil)aminocarbonilo, (s-butil, t-butil)aminocarbonilo, (s-butil, n-pentil)aminocarbonilo, (s-butil, c-pentil)aminocarbonilo, (s-butil, n-hexil)aminocarbonilo, (s-butil, c-hexil)aminocarbonilo, (t-butil, n-pentil)aminocarbonilo, (t-butil, c-pentil)aminocarbonilo, (t-butil, n-hexil)aminocarbonilo, (t-butil, c-hexil)aminocarbonilo, (n-pentil, c-pentil)aminocarbonilo, (n-pentil, n-hexil)aminocarbonilo, (n-pentil, c-hexil)aminocarbonilo, (c-pentil, n-hexil)aminocarbonilo, (c-pentil, c-hexil)aminocarbonilo, (n-hexil, c-hexil)aminocarbonilo, (metil, n-heptil)aminocarbonilo, (metil, n-octil)aminocarbonilo, (metil, n-nonil)aminocarbonilo, (metil, n-decil)aminocarbonilo, (etil, n-heptil)aminocarbonilo, (etil, n-octil)aminocarbonilo, (etil, n-nonil)aminocarbonilo o (etil, n-decil)aminocarbonilo.

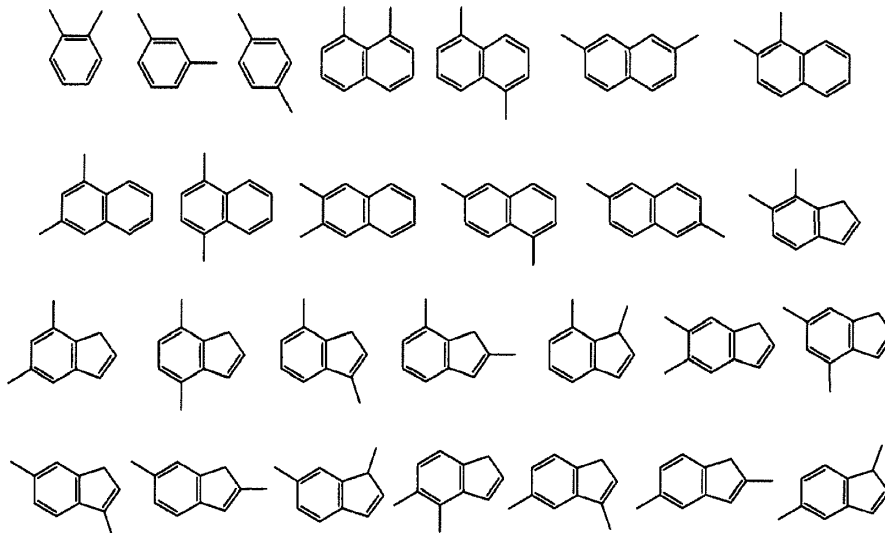
20 Un grupo alquil(C₁-C₁₀)aminosulfonilo puede ser lineal, ramificado, un grupo cicloalquil(C₃-C₁₀)sulfonilamino o un grupo di-alquil(C₁-C₁₀)aminosulfonilo, y como ejemplos específicos, se pueden mencionar metilaminosulfonilo, etilaminosulfonilo, n-propilaminosulfonilo, i-propilaminosulfonilo, c-propilaminosulfonilo, n-butilaminosulfonilo, i-butilaminosulfonilo, s-butilaminosulfonilo, t-butilaminosulfonilo, c-butilaminosulfonilo, 1-metil-c-propilaminosulfonilo, 2-metil-c-propilaminosulfonilo, n-pentilaminosulfonilo, 1-metil-n-butilaminosulfonilo, 2-metil-n-butilaminosulfonilo, 3-metil-n-butilaminosulfonilo, 1,1-dimetil-n-propilaminosulfonilo, 1,2-dimetil-n-propilaminosulfonilo, 2,2-dimetil-n-propilaminosulfonilo, 1-etil-n-propilaminosulfonilo, c-pentilaminosulfonilo, 1-metil-c-butilaminosulfonilo, 2-metil-c-butilaminosulfonilo, 3-metil-c-butilaminosulfonilo, 1,2-dimetil-c-propilaminosulfonilo, 2,3-dimetil-c-propilaminosulfonilo, 1-etil-c-propilaminosulfonilo, 2-etil-c-propilaminosulfonilo, n-hexilaminosulfonilo, 1-metil-n-pentilaminosulfonilo, 2-metil-n-pentilaminosulfonilo, 3-metil-n-pentilaminosulfonilo, 4-metil-n-pentilaminosulfonilo, 1,1-dimetil-n-butilaminosulfonilo, 1,2-dimetil-n-butilaminosulfonilo, 1,3-dimetil-n-butilaminosulfonilo, 2,2-dimetil-n-butilaminosulfonilo, 2,3-dimetil-n-butilaminosulfonilo, 3,3-dimetil-n-butilaminosulfonilo, 1-etil-n-butilaminosulfonilo, 2-etil-n-butilaminosulfonilo, 1,1,2-trimetil-n-propilaminosulfonilo, 1,2,2-trimetil-n-propilaminosulfonilo, 1-etil-1-metil-n-propilaminosulfonilo, 1-etil-2-metil-n-propilaminosulfonilo, c-hexilaminosulfonilo, 1-metil-c-pentilaminosulfonilo, 2-metil-c-pentilaminosulfonilo, 3-metil-c-pentilaminosulfonilo, 1-etil-c-butilaminosulfonilo, 2-etil-c-butilaminosulfonilo, 3-etil-c-butilaminosulfonilo, 1,2-dimetil-c-butilaminosulfonilo, 1,3-dimetil-c-butilaminosulfonilo, 2,2-dimetil-c-butilaminosulfonilo, 2,3-dimetil-c-butilaminosulfonilo, 2,4-dimetil-c-butilaminosulfonilo, 3,3-dimetil-c-butilaminosulfonilo, 3,3-dimetil-c-butilaminosulfonilo, 1-n-propil-c-propilaminosulfonilo, 2-n-propil-c-propilaminosulfonilo, 1-i-propil-c-propilaminosulfonilo, 2-i-propil-c-propilaminosulfonilo, 1,2,2-trimetil-c-propilaminosulfonilo, 1,2,3-trimetil-c-propilaminosulfonilo, 2,2,3-trimetil-c-propilaminosulfonilo, 1-etil-2-metil-c-propilaminosulfonilo, 2-etil-1-metil-c-propilaminosulfonilo, 2-etil-2-metil-c-propilaminosulfonilo, 1-metil-1-etil-n-pentilaminosulfonilo, 1-heptilaminosulfonilo, 2-heptilaminosulfonilo, 1-etil-1,2-dimetil-n-propilaminosulfonilo, 1-etil-2,2-dimetil-n-propilaminosulfonilo, 1-octilaminosulfonilo, 3-octilaminosulfonilo, 4-metil-3-n-heptilaminosulfonilo, 6-metil-2-n-heptilaminosulfonilo, 2-propil-1-n-heptilaminosulfonilo, 2,4,4-trimetil-1-n-pentilaminosulfonilo, 1-nonilaminosulfonilo, 2-nonilaminosulfonilo, 2,6-dimetil-4-n-heptilaminosulfonilo, 3-etil-2,2-dimetil-3-n-pentilaminosulfonilo, 3,5,5-trimetil-1-n-hexilaminosulfonilo, 1-decilaminosulfonilo, 2-decilaminosulfonilo, 4-decilaminosulfonilo, 3,7-dimetil-1-n-octilaminosulfonilo, 3,7-dimetil-3-n-octilaminosulfonilo, c-heptilaminosulfonilo, c-octilaminosulfonilo, 1-metil-c-hexilaminosulfonilo, 2-metil-c-hexilaminosulfonilo, 3-metil-c-hexilaminosulfonilo, 1,2-dimetil-c-hexilaminosulfonilo, 1-etil-c-hexilaminosulfonilo, 1-metil-c-pentilaminosulfonilo, 2-metil-c-pentilaminosulfonilo o 3-metil-c-pentilaminosulfonilo.

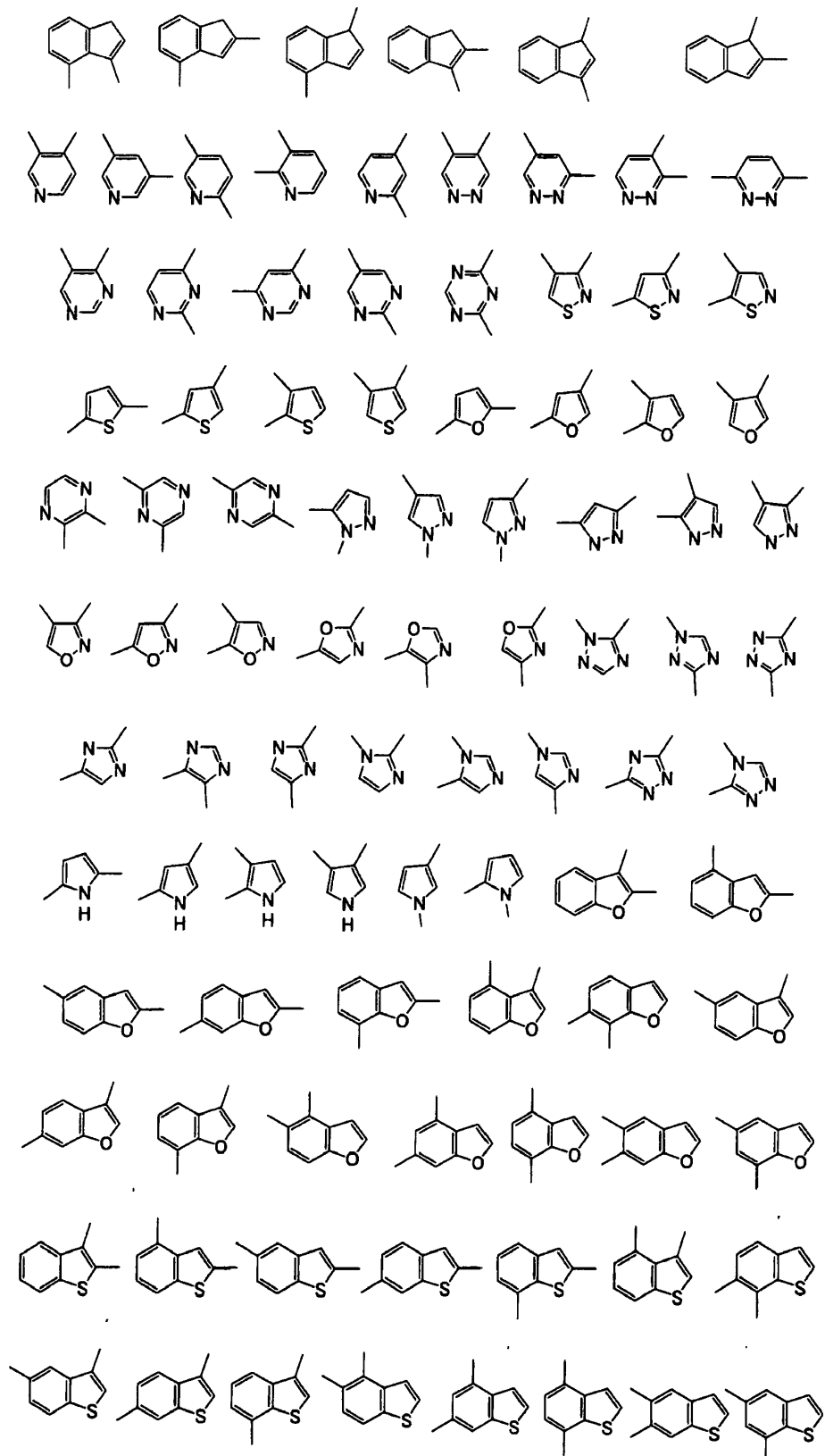
50 Un grupo di-alquil(C₁-C₁₀)aminosulfonilo puede ser simétrico o asimétrico. Un grupo di-alquil(C₁-C₁₀)aminosulfonilo simétrico puede ser lineal, ramificado o un grupo cicloalquil(C₃-C₁₀)aminosulfonilo, y como ejemplos específicos, se pueden mencionar dimetilaminosulfonilo, dietilaminosulfonilo, di-n-propilaminosulfonilo, di-i-propilaminosulfonilo, di-c-propilaminosulfonilo, di-n-butilaminosulfonilo, di-i-butilaminosulfonilo, di-s-butilaminosulfonilo, di-t-butilaminosulfonilo, di-c-butilaminosulfonilo, di-(1-metil-c-propil)aminosulfonilo, di-(2-metil-c-propil)aminosulfonilo, di-n-pentilaminosulfonilo, di-(1-metil-n-butil)aminosulfonilo, di-(2-metil-n-butil)aminosulfonilo, di-(3-metil-n-butil)aminosulfonilo, di-(1,1-dimetil-n-propil)aminosulfonilo, di-(1,2-dimetil-n-propil)aminosulfonilo, di-(2,2-dimetil-n-propil)aminosulfonilo, di-(1-etil-n-propil)aminosulfonilo, di-c-pentilaminosulfonilo, di-(1-metil-c-butil)aminosulfonilo, di-(2-metil-c-butil)aminosulfonilo, di-(3-metil-c-butil)aminosulfonilo, di-(1,2-dimetil-c-propil)aminosulfonilo, di-(2,3-dimetil-c-propil)aminosulfonilo, di-(1-etil-c-propil)aminosulfonilo, di-(2-etil-c-propil)aminosulfonilo, di-n-hexilaminosulfonilo, di-(1-metil-n-pentil)aminosulfonilo, di-(2-metil-n-pentil)aminosulfonilo, di-(3-metil-n-pentil)aminosulfonilo, di-(4-metil-n-pentil)aminosulfonilo, di-(1,1-dimetil-n-butil)aminosulfonilo, di-(1,2-dimetil-n-butil)aminosulfonilo, di-(1,3-dimetil-n-butil)aminosulfonilo, di-(2,2-dimetil-n-butil)aminosulfonilo, di-(2,3-dimetil-n-butil)aminosulfonilo, di-(3,3-dimetil-n-butil)aminosulfonilo, di-(1-etil-n-butil)aminosulfonilo, di-(2-etil-n-butil)aminosulfonilo, di-(1,1,2-trimetil-n-propil)aminosulfonilo, di-(1,2,2-trimetil-n-propil)aminosulfonilo, di-(1-etil-1-metil-n-propil)aminosulfonilo, di-(1-etil-2-metil-n-propil)aminosulfonilo, di-c-hexilaminosulfonilo, di-(1-metil-c-pentil)aminosulfonilo, di-(2-metil-c-

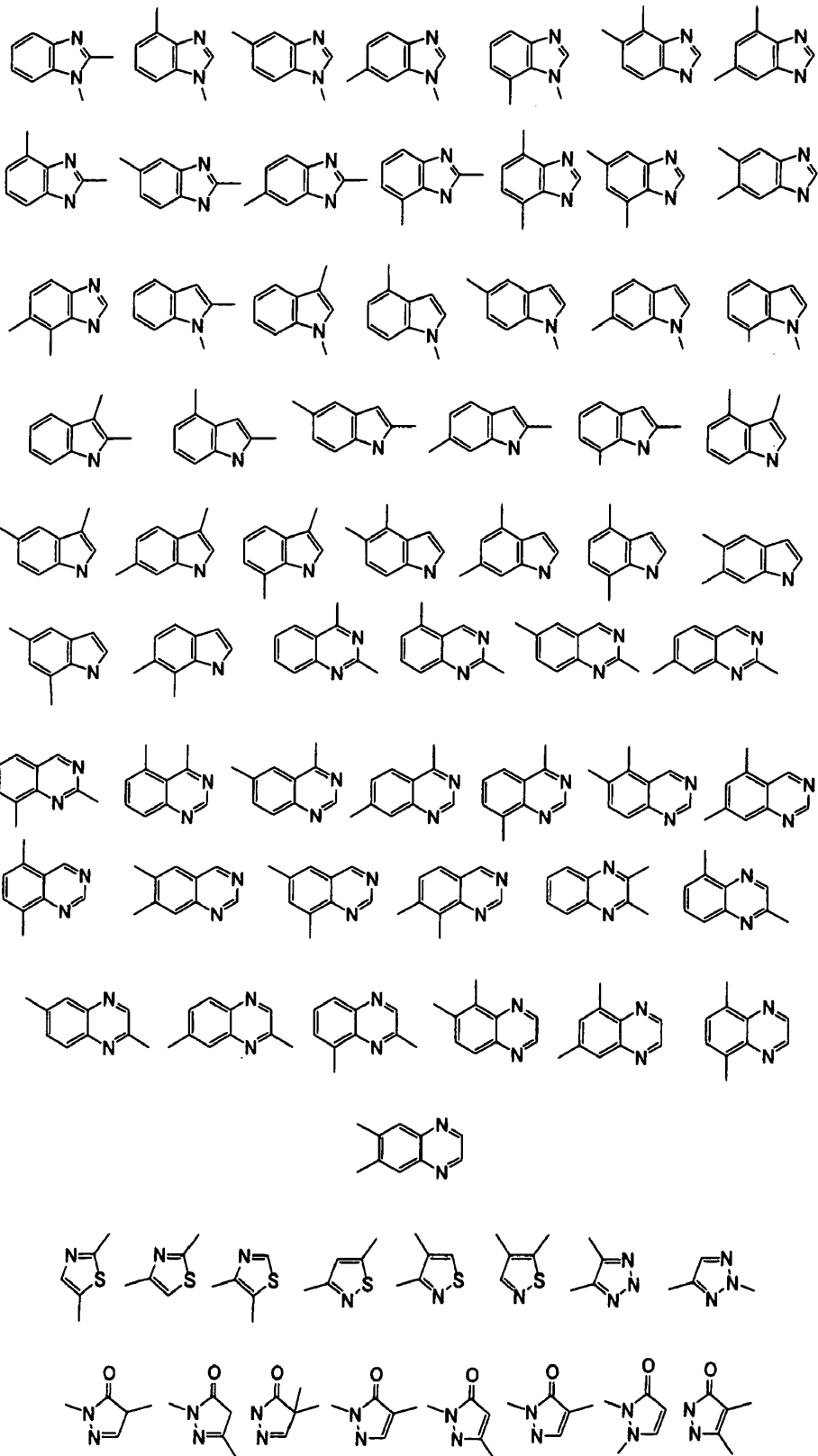
pentil)aminosulfonilo, di-(3-metil-c-pentil)aminosulfonilo, di-(1-etil-c-butil)aminosulfonilo, di-(2-etil-c-butil)aminosulfonilo, di-(3-etil-c-butil)aminosulfonilo, di-(1,2-dimetil-c-butil)aminosulfonilo, di-(1,3-dimetil-c-butil)aminosulfonilo, di-(2,2-dimetil-c-butil)aminosulfonilo, di-(2,3-dimetil-c-butil)aminosulfonilo, di-(2,4-dimetil-c-butil)aminosulfonilo, di-(3,3-dimetil-c-butil)aminosulfonilo, di-(1-n-propil-c-propil)aminosulfonilo, di-(2-n-propil-c-propil)aminosulfonilo, di-(1-i-propil-c-propil)aminosulfonilo, di-(2-i-propil-c-propil)aminosulfonilo, di-(1,2,2-trimetil-c-propil)aminosulfonilo, di-(1,2,3-trimetil-c-propil)aminosulfonilo, di-(2,2,3-trimetil-c-propil)aminosulfonilo, di-(1-etil-2-metil-c-propil)aminosulfonilo, di-(2-etil-1-metil-c-propil)aminosulfonilo, di-(2-etil-2-metil-c-propil)aminosulfonilo, di-(2-etil-3-metil-c-propil)aminosulfonilo, di-(1-metil-1-etil-n-pentil)aminosulfonilo, di-(1-heptil)aminosulfonilo, di-(2-heptil)aminosulfonilo, di-(1-etil-1,2-dimetil-n-propil)aminosulfonilo, di-(1-etil-2,2-dimetil-n-propil)aminosulfonilo, di-(1-octil)aminosulfonilo, di-(3-octil)aminosulfonilo, di-(4-metil-3-n-heptil)aminosulfonilo, di-(6-metil-2-n-heptil)aminosulfonilo, di-(2-propil-1-n-heptil)aminosulfonilo, di-(2,4,4-trimetil-1-n-pentil)aminosulfonilo, di-(1-nonil)aminosulfonilo, di-(2-nonil)aminosulfonilo, di-(2,6-dimetil-4-n-heptil)aminosulfonilo, di-(3-etil-2,2-dimetil-3-n-pentil)aminosulfonilo, di-(3,5,5-trimetil-1-n-hexil)aminosulfonilo, di-(1-decil)aminosulfonilo, di-(2-decil)aminosulfonilo, di-(4-decil)aminosulfonilo, di-(3,7-dimetil-1-n-octil)aminosulfonilo o di-(3,7-dimetil-3-n-octil)aminosulfonilo.

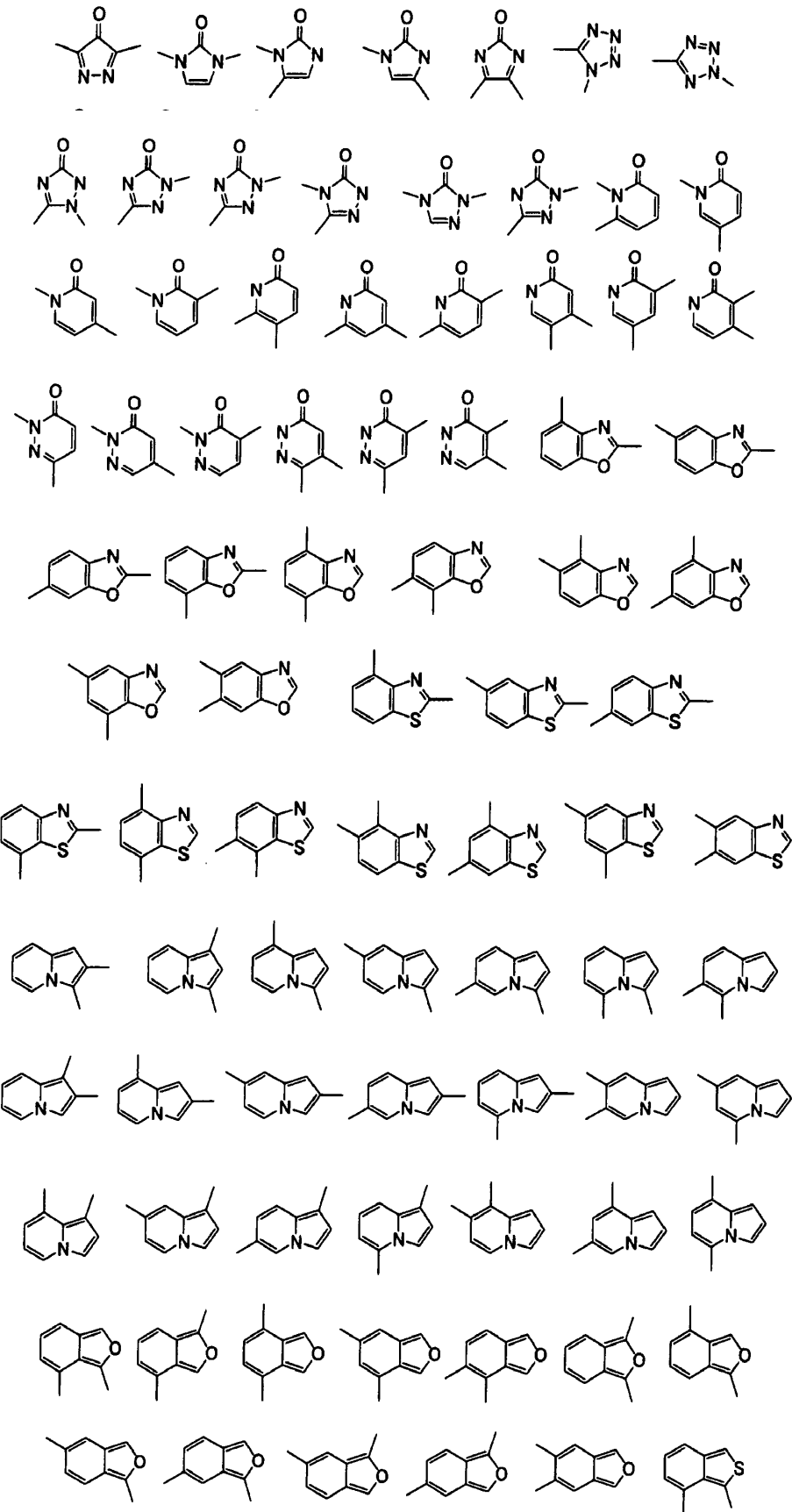
Un grupo di-alquil(C₁-C₁₀)aminosulfonilo asimétrico puede ser lineal, ramificado o un grupo cicloalquil(C₃-C₁₀)aminosulfonilo, y como ejemplos específicos, se pueden mencionar (metil, etil)aminosulfonilo, (metil, n-propil)aminosulfonilo, (metil, i-propil)aminosulfonilo, (metil, c-propil)aminosulfonilo, (metil, n-butil)aminosulfonilo, (metil, i-butil)aminosulfonilo, (metil, s-butil)aminosulfonilo, (metil, t-butil)aminosulfonilo, (metil, n-pentil)aminosulfonilo, (metil, c-pentil)aminosulfonilo, (metil, n-hexil)aminosulfonilo, (metil, c-hexil)aminosulfonilo, (etil, n-propil)aminosulfonilo, (etil, i-propil)aminosulfonilo, (etil, c-propil)aminosulfonilo, (etil, n-butil)aminosulfonilo, (etil, i-butil)aminosulfonilo, (etil, s-butil)aminosulfonilo, (etil, t-butil)aminosulfonilo, (etil, n-pentil)aminosulfonilo, (etil, c-pentil)aminosulfonilo, (etil, n-hexil)aminosulfonilo, (etil, c-hexil)aminosulfonilo, (n-propil, i-propil)aminosulfonilo, (n-propil, c-propil)aminosulfonilo, (n-propil, n-butil)aminosulfonilo, (n-propil, i-butil)aminosulfonilo, (n-propil, s-butil)aminosulfonilo, (n-propil, t-butil)aminosulfonilo, (n-propil, n-pentil)aminosulfonilo, (n-propil, c-pentil)aminosulfonilo, (n-propil, n-hexil)aminosulfonilo, (n-propil, c-hexil)aminosulfonilo, (i-propil, c-propil)aminosulfonilo, (i-propil, n-butil)aminosulfonilo, (i-propil, i-butil)aminosulfonilo, (i-propil, s-butil)aminosulfonilo, (i-propil, t-butil)aminosulfonilo, (i-propil, n-pentil)aminosulfonilo, (i-propil, c-pentil)aminosulfonilo, (i-propil, n-hexil)aminosulfonilo, (i-propil, c-hexil)aminosulfonilo, (c-propil, n-butil)aminosulfonilo, (c-propil, i-butil)aminosulfonilo, (c-propil, s-butil)aminosulfonilo, (c-propil, t-butil)aminosulfonilo, (c-propil, n-pentil)aminosulfonilo, (c-propil, c-pentil)aminosulfonilo, (c-propil, n-hexil)aminosulfonilo, (c-propil, c-hexil)aminosulfonilo, (n-butil, i-butil)aminosulfonilo, (n-butil, s-butil)aminosulfonilo, (n-butil, t-butil)aminosulfonilo, (n-butil, n-pentil)aminosulfonilo, (n-butil, c-pentil)aminosulfonilo, (n-butil, n-hexil)aminosulfonilo, (n-butil, c-hexil)aminosulfonilo, (i-butil, s-butil)aminosulfonilo, (i-butil, t-butil)aminosulfonilo, (i-butil, n-pentil)aminosulfonilo, (i-butil, c-pentil)aminosulfonilo, (i-butil, n-hexil)aminosulfonilo, (i-butil, c-hexil)aminosulfonilo, (s-butil, t-butil)aminosulfonilo, (s-butil, n-pentil)aminosulfonilo, (s-butil, c-pentil)aminosulfonilo, (s-butil, n-hexil)aminosulfonilo, (s-butil, c-hexil)aminosulfonilo, (t-butil, n-pentil)aminosulfonilo, (t-butil, c-pentil)aminosulfonilo, (t-butil, n-hexil)aminosulfonilo, (t-butil, c-hexil)aminosulfonilo, (n-pentil, c-pentil)aminosulfonilo, (n-pentil, n-hexil)aminosulfonilo, (n-pentil, c-hexil)aminosulfonilo, (c-pentil, n-hexil)aminosulfonilo, (c-pentil, c-hexil)aminosulfonilo, (n-hexil, c-hexil)aminosulfonilo, (metil, n-heptil)aminosulfonilo, (metil, n-octil)aminosulfonilo, (metil, n-nonil)aminosulfonilo, (metil, n-decil)aminosulfonilo, (etil, n-heptil)aminosulfonilo, (etil, n-octil)aminosulfonilo, (etil, n-nonil)aminosulfonilo, or (etil, n-decil)aminosulfonilo.

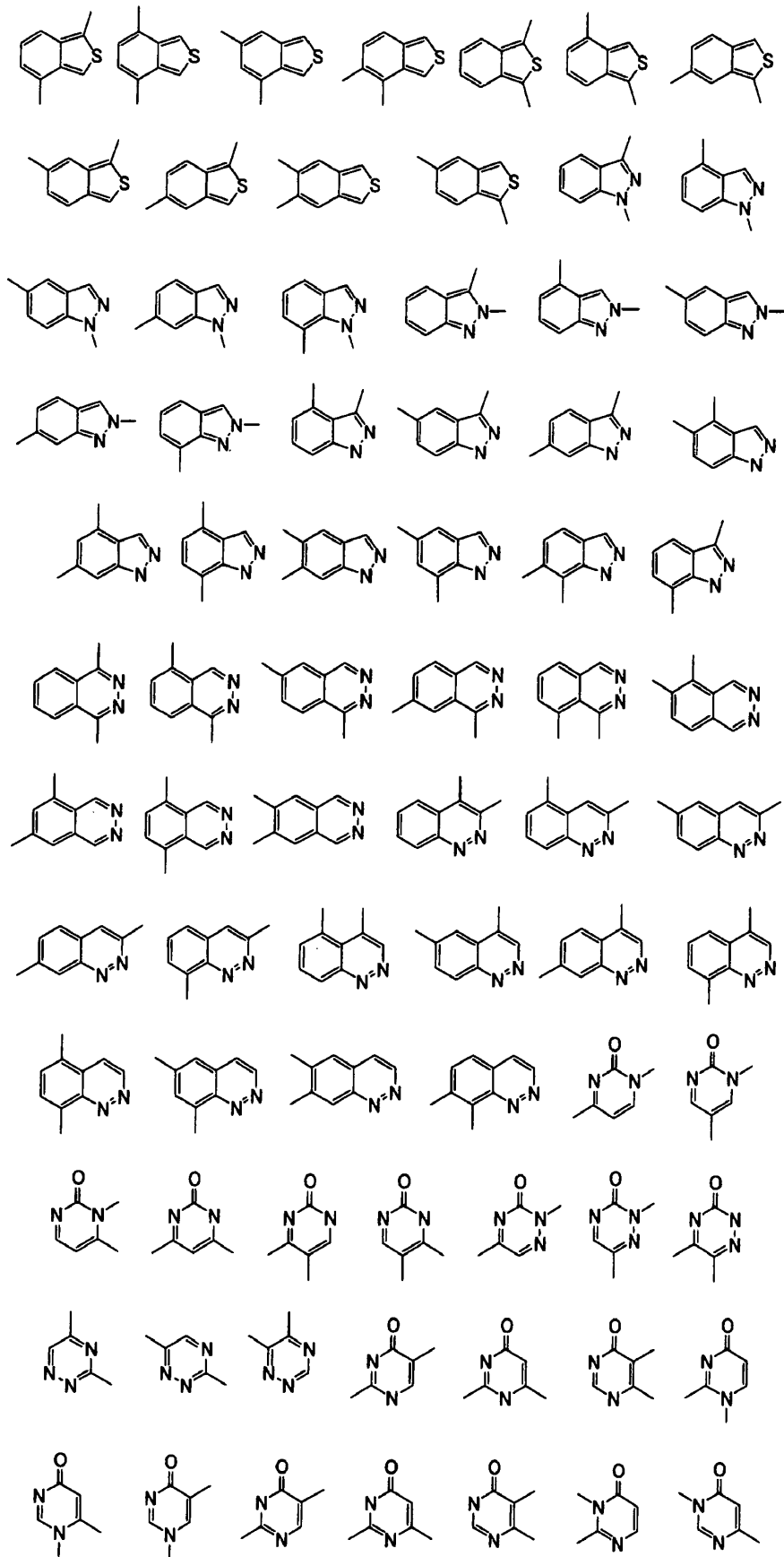
Un grupo arileno C₂-C₁₄ es un grupo bivalente formado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo constitutivo del anillo en un grupo arilo C₂-C₁₄, y como ejemplos específicos,

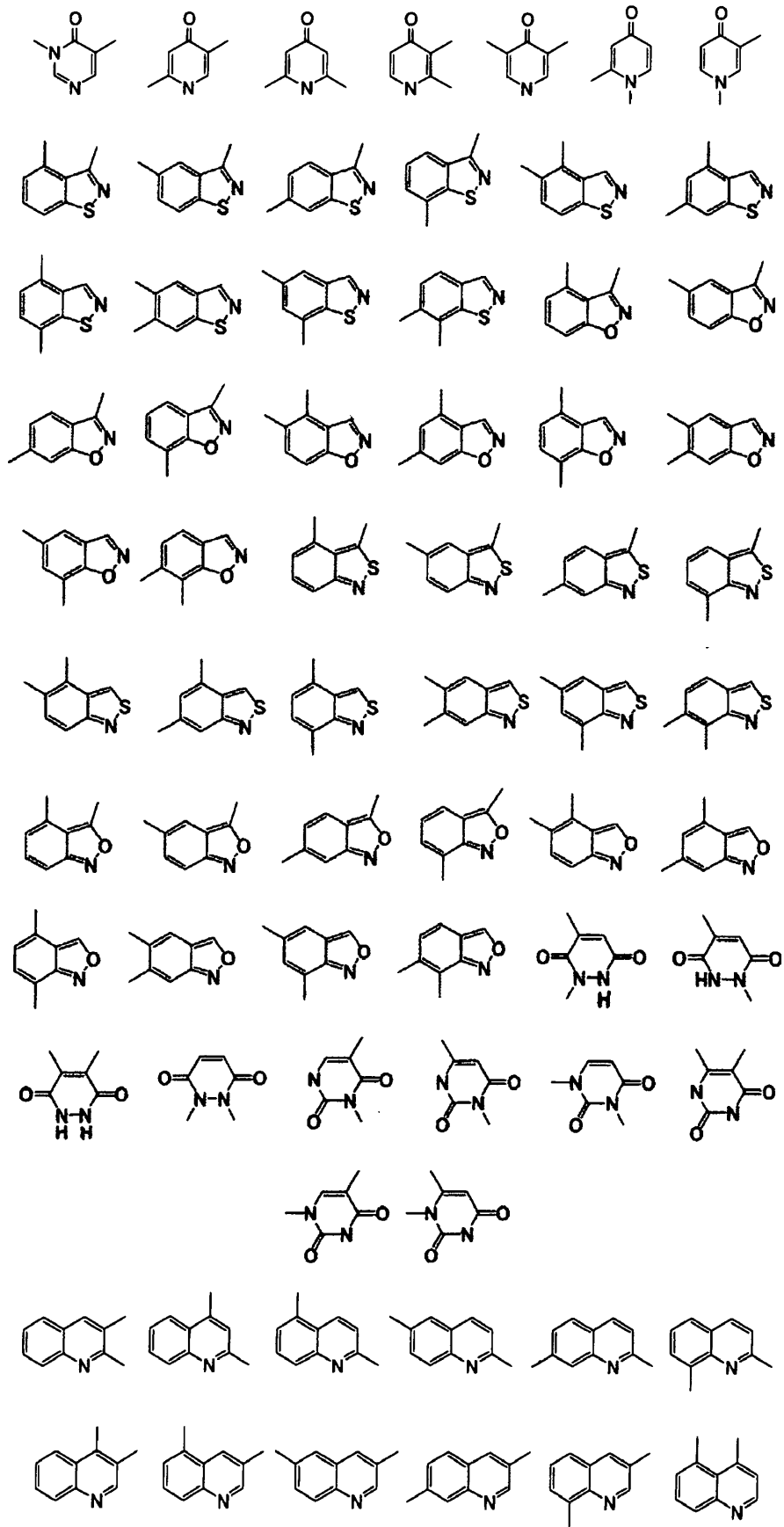


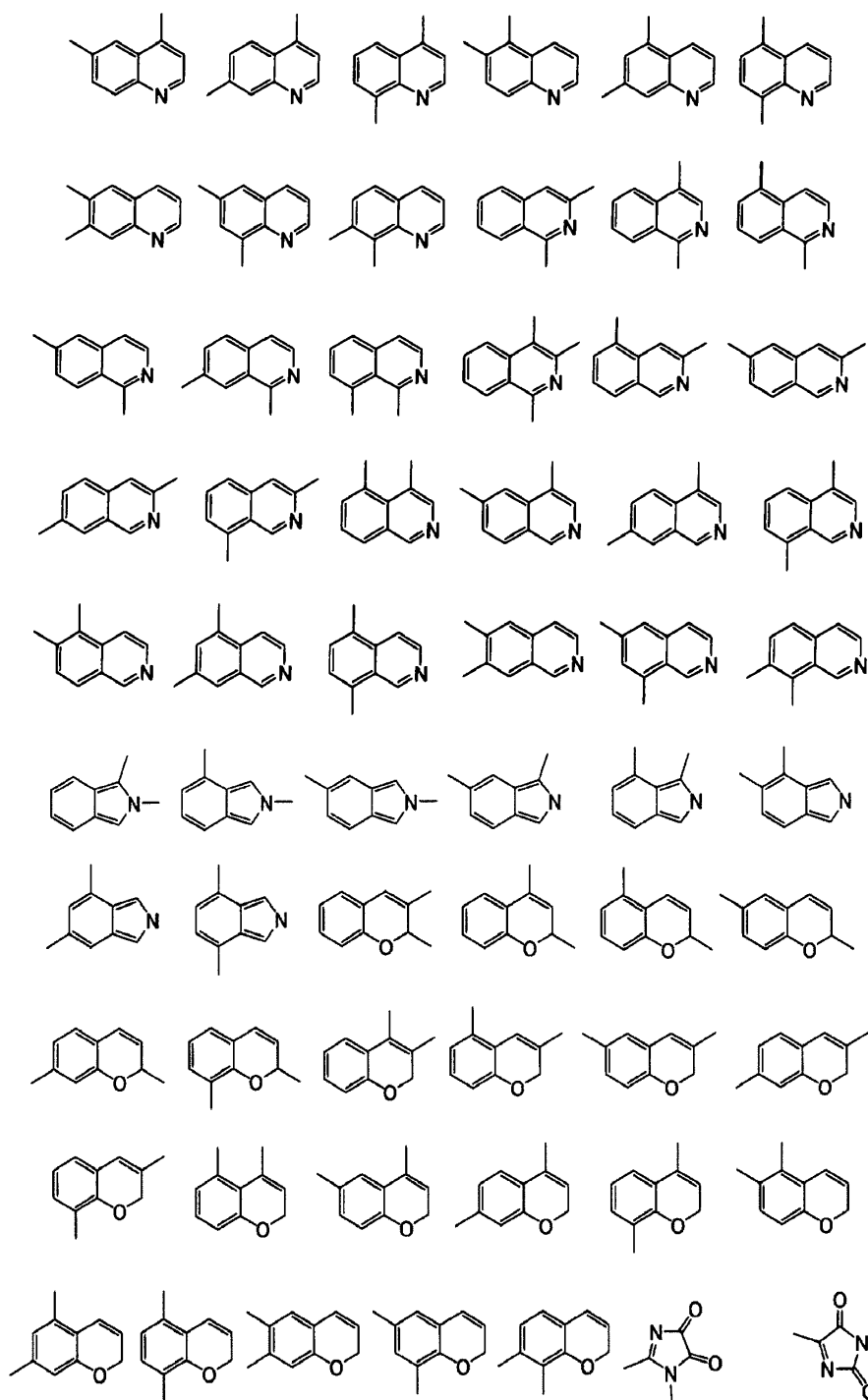






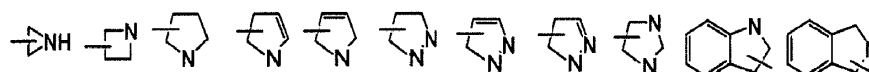


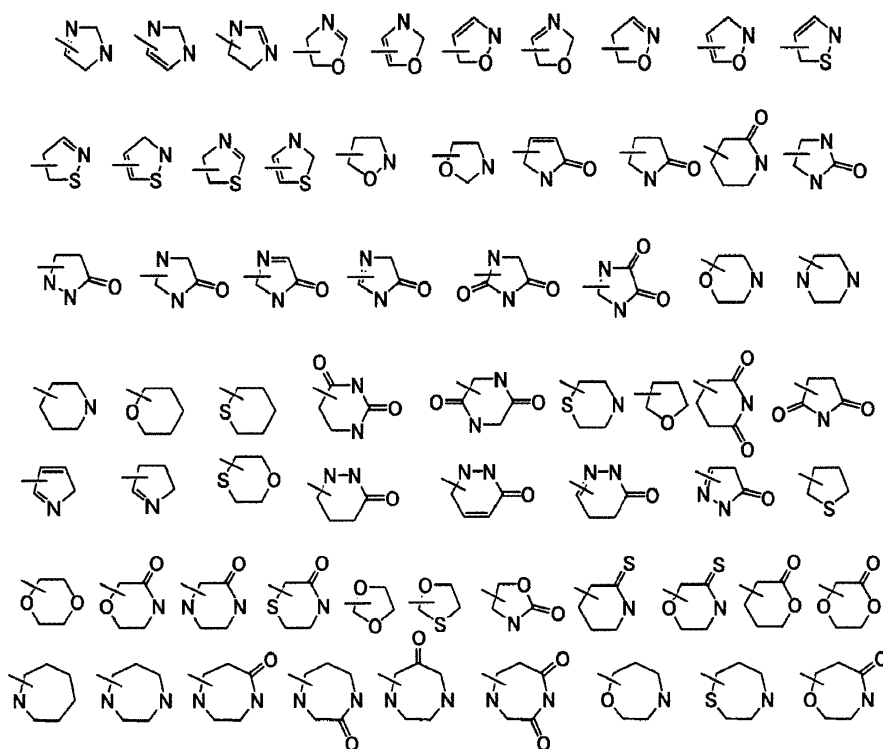




may be mentioned.

A C₂₋₉ heterocyclyl group may be a monocyclic or fused bicyclic heterocyclic group containing at least one atom optionally selected from nitrogen atoms, oxygen atoms and sulfur atoms and from 2 to 9 carbon atoms, and specifically mentioned are:





5

10

15

20

25

30

35

El grupo protector en un grupo hidroxilo protegido, un grupo amino protegido o un grupo tior protegido puede ser un grupo alcoxi(C₁-C₄)metilo (tal como MOM: metoximetilo, MEM: 2-metoxietoximetilo, etoximetilo, n-propoximetilo, i-propoximetilo, n-butoximetilo, iBM: isobutiloximetilo, BUM: t-butoximetilo, POM: pivaloioximetilo, SEM: trimetilsiletioximetilo, preferiblemente un alcoxi(C₁-C₂)metilo), un ariloximetilo (tal como BOM: benciloximetilo, PMBM: p-metoxibenciloximetilo, P-AOM: p-anisiloximetilo, preferiblemente benciloximetilo), un grupo alquil(C₁-C₄)aminometilo (tal como dimetilaminometilo), un grupo acetamidometilo sustituido (tal como Acm: acetamidometilo, Tacm: trimetilacetamidometilo), un grupo tiometilo sustituido (tal como MTM: metiltiometilo, PTM: feniltiometilo, Btm: benciltiometilo), un grupo carboxilo, un grupo acilo C₁-C₇ (tal como formilo, acetilo, fluoroacetilo, difluoroacetilo, trifluoroacetilo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, propionilo, Pv: pivaloilo, tigloilo), un grupo arilcarbonilo (tal como, benzoilo, p-bromobenzoilo, p-nitrobenzoilo, 2,4-dinitrobenzoilo, benzoilformilo, benzoilpropionilo, fenilpropionilo), un grupo alcoxi(C₁-C₄)carbonilo (tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, i-propoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, i-butoxicarbonilo, BOC: t-butoxicarbonilo, AOC: t-amiloxicarbonilo, VOC: viniloxicarbonilo, AOC: aliloxicarbonilo, Teoc: 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo, Troc: 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, preferiblemente BOC), un grupo ariloxicarbonilo (tal como, Z: benciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, MOZ: p-metoxibenciloxicarbonilo), un grupo alquil(C₁-C₄)aminocarbonilo (tal como metilcarbamoilo, Ec: etilcarbamoilo, n-propilcarbamoilo), un grupo arilaminocarbonilo (tal como fenilcarbamoilo), un grupo trialkilsililo (tal como, TMS: trimetilsililo, TES: trietilsililo, TIPS: triisopropilsililo, DEIPS: dietilisopropilsililo, DMIPS: dimetilisopropilsililo, DTBMS: di-t-butildimetilsililo, IPDMS: isopropildimetilsililo, TBDMS: t-butildimetilsililo, TDS: hexildimetilsililo, preferiblemente t-butildimetilsililo), un grupo trialkilsulfonilo (tal como DPMS: difenilmetilsililo, TBDPS: t-butildifenilsililo, TBMPMS: t-butildimetoxifenilsililo, TPS: trifenilsililo), un grupo alquilsulfonilo, (tal como, Ms: metanosulfonilo, etanosulfonilo) o un grupo arilsulfonilo (tal como bencenosulfonilo, Ts: p-toluenosulfonilo, p-clorobencenosulfonilo, MBS: p-metoxibencenosulfonilo, m-nitrobencenosulfonilo, o-nitrobencenosulfonilo, p-nitrobencenosulfonilo, 2,4-nitrobencenosulfonilo, IMDS: 2,6-dimetoxi-4-metilbenceno, Mds: 2,6-dimetil-4-metoxibencenosulfonilo, Mtb: 2,4,6-trimetoxibencenosulfonilo, Mte: 2,3,5,6-tetrametil-4-metoxibencenosulfonilo, Mtr: 2,3,6-trimetil-4-metoxibencenosulfonilo, Mts: 2,4,6-trimetilbencenosulfonilo, Pme: pentametilbencenosulfonilo).

40

Además, se pueden mencionar un grupo 1-metil-1-metoxietilo, un grupo 1-etoxietilo, un grupo 2,2,2-tricloroetilo, un grupo 2-trimetilsililetoxi, un grupo t-butilo, un grupo alilo, un grupo bencilo, un grupo p-metoxibencilo, un grupo 2,4-dinitrofenilo, un grupo p-clorofenilo, un grupo p-metoxifenilo, un grupo tetrahidropirano o un grupo tetrahydrofurano.

45

Los ejemplos preferidos de los sustituyentes en el compuesto que se va a utilizar en la presente invención se proporcionan a continuación.

Los ejemplos preferidos de R¹ son un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C₁-C₃ (el grupo alquilo C₁-C₃ puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno), un ejemplo más preferido es un grupo alquilo C₁-C₃, y un ejemplo particularmente preferido es un grupo metilo.

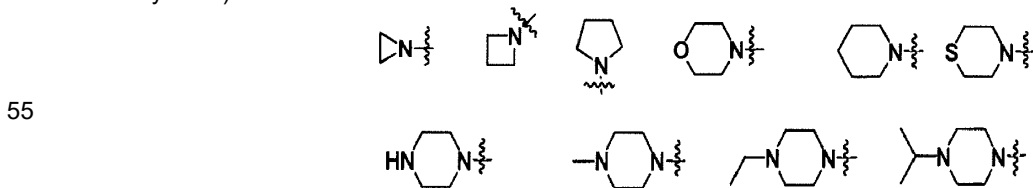
Los ejemplos preferidos de R², R³ y R⁶ son un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C₁-C₃ (el grupo alquilo C₁-C₃ puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno), y un ejemplo más preferido es un átomo de hidrógeno.

5 Los ejemplos preferidos de R⁴ son un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C₁-C₆ (el grupo alquilo C₁-C₆ puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno), y los ejemplos más preferidos son un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C₁-C₆.

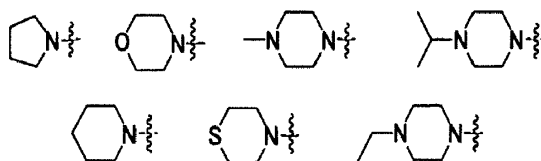
Los ejemplos preferidos de R⁵ son un grupo fenilo, un grupo 2-tienilo, un grupo 3-tienilo, un grupo 2-furilo, un grupo 3-furilo, un grupo 2-piranilo, un grupo 3-piranilo, un grupo 4-piranilo, un 1-grupo pirrolilo, un grupo 2-pirrolilo, un grupo 3-pirrolilo, un grupo 1-imidazolilo, un grupo 2-imidazolilo, un grupo 4-imidazolilo, un grupo 1-pirazolilo, un grupo 3-pirazolilo, un grupo 4-pirazolilo, un grupo 2-tiazolilo, un grupo 4-tiazolilo, un grupo 5-tiazolilo, un grupo 3-isotiazolilo, un grupo 4-isotiazolilo, un grupo 5-isotiazolilo, un grupo 1-1,2,4-triazol, una 3-1,2,4-triazol, un grupo 5-1,2,4-triazol, un grupo 1-1,2,3-triazol, un grupo 4-1,2,3-triazol, un grupo 5-1,2,3-triazol, un grupo 2-oxazolilo, un grupo 4-oxazolilo, un grupo 5-oxazolilo, un grupo 3-isoxazolilo, un grupo 4-isoxazolilo, un grupo 5-isoxazolilo, un grupo 2-piridilo, un grupo 3-piridilo, un grupo 4-piridilo, un grupo 2-pirazinilo, un grupo 2-pirimidinilo, un grupo 4-pirimidinilo, un grupo 5-pirimidinilo, un grupo 3-piridazinilo, un grupo 4-piridazinilo, un grupo 2-1,3,4-oxadiazolilo, un grupo 2-1,3,4-tiadiazolilo, un grupo 3-1,2,4-oxadiazolilo, un grupo 5-1,2,4-oxadiazolilo, un grupo 3-1,2,4-tiadiazolilo, un grupo 5-1,2,4-tiadiazolilo, un grupo 3-1,2,5-oxadiazolilo y un grupo 3-1,2,5-tiadiazolilo (el grupo fenilo, el grupo 2-tienilo, el grupo 3-tienilo, el grupo 2-furilo, el grupo 3-furilo, el grupo 2-piranilo, el grupo 3-piranilo, el grupo 4-piranilo, el grupo 1-pirrolilo, el grupo 2-pirrolilo, el grupo 3-pirrolilo, el grupo 1-imidazolilo, el grupo 2-imidazolilo, el grupo 4-imidazolilo, el grupo 1-pirazolilo, el grupo 3-pirazolilo, el grupo 4-pirazolilo, el grupo 2-tiazolilo, el grupo 4-tiazolilo, el grupo 5-tiazolilo, el grupo 3-isotiazolilo, el grupo 4-isotiazolilo, el grupo 5-isotiazolilo, el grupo 1-1,2,4-triazol, el grupo 3-1,2,4-triazol, el grupo 5-1,2,4-triazol, el grupo 1-1,2,3-triazol, el grupo 4-1,2,3-triazol, el grupo 5-1,2,3-triazol, el grupo 2-oxazolilo, el grupo 4-oxazolilo, el grupo 5-oxazolilo, el grupo 3-isoxazolilo, el grupo 4-isoxazolilo, el grupo 5-isoxazolilo, el grupo 2-piridilo, grupo 3-piridilo, el grupo 4-piridilo, el grupo 2-pirazinilo, el grupo 2-pirimidinilo, el grupo 4-pirimidinilo, el grupo 5-pirimidinilo, el grupo 3-piridazinilo, el grupo 4-piridazinilo, el grupo 2-1,3,4-oxadiazolilo, el grupo 2-1,3,4-tiadiazolilo, el grupo 3-1,2,4-oxadiazolilo, el grupo 5-1,2,4-oxadiazolilo, el grupo 3-1,2,4-tiadiazolilo, el grupo 5-1,2,4-tiadiazolilo, el grupo 3-1,2,5-oxadiazolilo y el grupo 3-1,2,5-tiadiazolilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno, uno o más grupos ciano, uno o más grupos carbamoilo, uno o más grupos sulfamoilo, uno o más grupos carboxilo, uno o más grupos alquil(C₁-C₃)sulfonilo, uno o más grupos alquilo C₁-C₃ o uno o más grupos alcoxi C₁-C₃), y los N-óxidos de los anteriores grupos arilo que contienen nitrógeno).

Los ejemplos más preferidos de R⁵ son un grupo fenilo, un grupo 2-tienilo, un grupo 3-tienilo, un grupo 1-imidazolilo, un grupo 2-imidazolilo, un grupo 4-imidazolilo, un grupo 1-pirazolilo, un grupo 3-pirazolilo, un grupo 4- grupo pirazolilo, un grupo 2-tiazolilo, un grupo 4-tiazolilo, un grupo 5-tiazolilo, un grupo 1-1,2,4-triazol, un grupo 3-1,2,4-triazol, un grupo 5-1,2,4-triazol, un grupo 1-1,2,3-triazol, un grupo 4-1,2,3-triazol, un grupo 5-1,2,3-triazol, un grupo 3-isoxazolilo, un grupo 4-isoxazolilo, un grupo 5-isoxazolilo, un grupo 2-piridilo, un grupo 3-piridilo, un grupo 4-piridilo, un grupo 2-pirazinilo, un grupo 2-pirimidinilo, un grupo 4-pirimidinilo, un grupo 5-pirimidinilo, un grupo 3-piridazinilo y un grupo 4-piridazinilo (el grupo fenilo, el grupo 2-tienilo, el grupo 3-tienilo, el grupo 1-imidazolilo, el grupo 2-imidazolilo, el grupo 4-imidazolilo, el grupo 1-pirazolilo, el grupo 3-pirazolilo, el grupo 4-pirazolilo, el grupo 2-tiazolilo, el grupo 4-tiazolilo, el grupo 5-tiazolilo, el grupo 1-1,2,4-triazol, el grupo 3-1,2,4-triazol, el grupo 5-1,2,4-triazol, el grupo 1-1,2,3-triazol, el grupo 4-1,2,3-triazol, el grupo 5-1,2,3-triazol, el grupo 3-isoxazolilo, el grupo 4-isoxazolilo, el grupo 5-isoxazolilo, el grupo 2-piridilo, el grupo 3-piridilo, el grupo 4-piridilo, el grupo 2-pirazinilo, el grupo 2-pirimidinilo, el grupo 4-pirimidinilo, el grupo 5-pirimidinilo, el grupo 3-piridazinilo y el grupo 4-piridazinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de cloro, uno o más grupos ciano, uno o más grupos carbamoilo, uno o más grupos sulfamoilo, uno o más grupos carboxilo, uno o más grupos metilsulfonilo, uno o más grupos metilo, uno o más grupos etilo o uno o más grupos metoxi), un grupo 2-piridil-N-óxido, un grupo 3-piridil-N-óxido y un grupo 4-piridil-N-óxido.

50 Como ejemplos preferidos de R⁵ también se mencionan un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C₁-C₁₀ (el grupo alquilo C₁-C₁₀ puede estar sustituido con uno o más grupos hidroxilo, uno o más átomos de halógeno, uno o más grupos alquilo C₁-C₃, uno o más grupos dimetilamino, uno o más grupos dietilamino o uno o más de los siguientes sustituyentes).

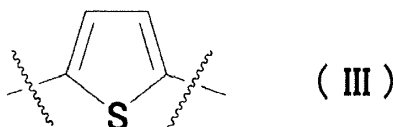


60 Los ejemplos más preferidos de R⁵ son un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C₁-C₆ (el grupo alquilo C₁-C₆ puede estar sustituido con uno o más grupos hidroxilo, uno o más átomos de halógeno, uno o más grupos metoxi, uno o más grupos etoxi, uno o más grupos dimetilamino o uno o más de los siguientes sustituyentes).



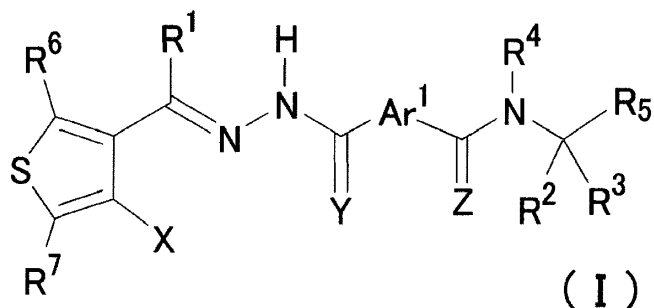
5 Los ejemplos preferidos de R^7 son un grupo arilo C_2-C_{14} (el grupo arilo C_2-C_{14} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_1-C_{10} (los grupos alquilo C_1-C_{10} pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno), uno o más átomos de halógeno, uno o más grupos alcoxi C_1-C_{10} o uno o más grupos alcoxi C_1-C_3 (el grupo alcoxi C_1-C_3 está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno)), y un ejemplos más preferido es un grupo fenilo (el grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_1-C_{10} (los grupos alquilo C_1-C_{10} pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno), uno o más átomos de halógeno, uno o más grupos alcoxi C_1-C_{10} o uno o más grupos alcoxi C_1-C_3 (los grupos alcoxi C_1-C_3 están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno)). Un ejemplo particularmente preferido es un grupo fenilo (el grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_1-C_6 , uno o más átomos de halógeno o uno o más grupos alcoxi C_1-C_3 (los grupos alcoxi C_1-C_3 están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno)).

Ar^1 está representado por la siguiente fórmula (III);

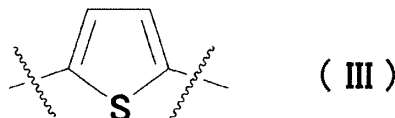


Los compuestos favorables que se van a utilizar para la presente invención son los siguientes.

(1) Compuestos representados por la fórmula (I), tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o solvatos de los mismos:



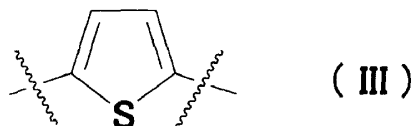
en donde cada uno de R^1 y R^4 es independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 (el grupo alquilo C_1-C_6 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno), R^2 , R^3 y R^6 son átomos de hidrógeno, Ar^1 está representado por la fórmula (III):



R^7 es un grupo fenilo (el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_1-C_{10} (los grupos alquilo C_1-C_{10} pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno), uno o más átomos de halógeno, uno o más grupos alcoxi C_1-C_{10} o uno o más grupos alcoxi C_1-C_3 (los grupos alcoxi C_1-C_3 están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno)), R^5 es un grupo arilo C_2-C_{14} (el grupo arilo C_2-C_{14} está sustituido con $-V^5$ (en donde V^5 significa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo protegido, un grupo amino, un grupo amino protegido, un grupo tiol, un grupo tiol protegido, un grupo nitro, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo carboxilo, un grupo sulfamoilo, un grupo sulfamoilo, un grupo sulfamoilo, un grupo formilo, un grupo alquilo C_1-C_3 , un grupo alcoxi C_1-C_3 (el grupo alquilo C_1-C_3 y el grupo alcoxi C_1-C_3 están sustituidos con uno o más átomos de halógeno), un grupo alquilo C_1-

C₁₀, un grupo alquenoilo C₂-C₆, un grupo alquinilo C₂-C₆, un grupo alquil(C₁-C₁₀)carboniloxi, un grupo alcoxi(C₁-C₁₀)carbonilo, un grupo alcoxi C₁-C₁₀, grupo alquil(C₁-C₁₀)carbonilo, un grupo alquil(C₁-C₁₀)carbonilamino, un grupo mono- o di-alquil(C₁-C₁₀)amino, un grupo alquil(C₁-C₁₀)sulfonilo, un grupo alquil(C₁-C₁₀)aminosulfonilo, un grupo alquil(C₁-C₁₀)aminocarbonilo, un grupo alquil(C₁-C₁₀)sulfonilamino o un grupo tioalquilo C₁-C₁₀) y, cuando es un grupo arilo C₂-C₁₄ que contiene nitrógeno, puede ser uno de sus N-óxidos), X es OH, e Y y Z son átomos de oxígeno.

(2) Compuestos de acuerdo con el apartado (1), tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o solvatos de los mismos, en donde R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃, y Ar¹ está representado por la fórmula (III).

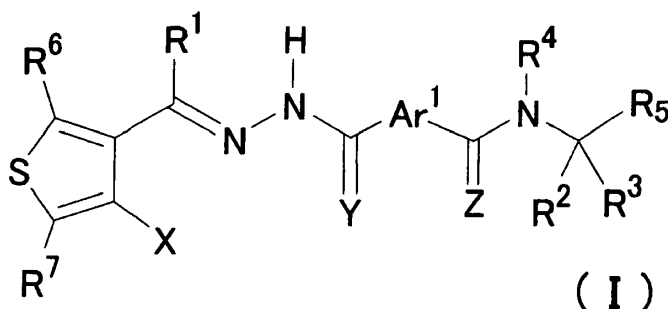


(3) Compuestos de acuerdo con el apartado (2), tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o solvatos de los mismos, en donde R⁵ es un grupo arilo C₂-C₁₄ (el grupo arilo C₂-C₁₄ está sustituido con uno o más átomos de hidrógeno, uno o más grupos nitro, uno o más grupos ciano, uno o más átomos de halógeno, uno o más grupos carboxilo, uno o más grupos carbamoilo, uno o más grupos sulfamoilo, uno o más grupos sulfo, uno o más grupos formilo, uno o más grupos alquilo C₁-C₃, uno o más grupos alcoxi C₁-C₃ (los grupos alquilo C₁-C₃ y los grupos alcoxi C₁-C₃ están sustituidos con uno o más átomos de halógeno), uno o más grupos alquilo C₁-C₁₀, uno o más grupo alquil(C₁-C₁₀)carboniloxi, uno o más grupos alcoxi(C₁-C₁₀)carbonilo, uno o más grupos alcoxi C₁-C₁₀, uno o más grupos alquil(C₁-C₁₀)carbonilo, uno o más grupos alquil(C₁-C₁₀)carbonilamino, uno o más grupos mono- o di-alquil(C₁-C₁₀)amino, uno o más grupos alquil(C₁-C₁₀)sulfonilo, uno o más grupos alquil(C₁-C₁₀)aminosulfonilo, uno o más grupos alquil(C₁-C₁₀)aminocarbonilo, uno o más grupos alquil(C₁-C₁₀)sulfonilamino o uno o más grupos tioalquilo C₁-C₁₀) y, cuando es un grupo arilo C₂-C₁₄ que contiene nitrógeno, puede ser uno de sus N-óxidos).

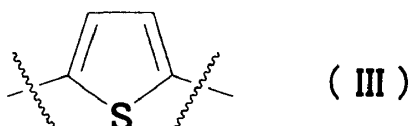
(4) Compuestos de acuerdo con el apartado (2), tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o solvatos de los mismos, en donde R⁵ es un grupo arilo C₂-C₁₄ (el grupo arilo C₂-C₁₄ está sustituido con uno o más átomos de hidrógeno, uno o más grupos ciano, uno o más átomos de halógeno, uno o más grupos carbamoilo, uno o más grupos sulfamoilo, uno o más grupos alquil(C₁-C₃)sulfonilo, uno o más grupos alquilo C₁-C₃, uno o más grupos alcoxi C₁-C₃ (los grupos alquilo C₁-C₃ y los grupos alcoxi C₁-C₃ están sustituidos con uno o más átomos de halógeno), uno o más grupos alquilo C₁-C₃ o uno o más grupos alcoxi C₁-C₃ y, cuando es un grupo arilo C₂-C₁₄ que contiene nitrógeno, puede ser uno de sus N-óxidos).

(5) Compuestos de acuerdo con el apartado (2), tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o solvatos de los mismos, en donde R⁵ es un grupo arilo C₂-C₁₄ (el grupo arilo C₂-C₁₄ está sustituido con uno o más átomos de hidrógeno, uno o más átomos de halógeno, uno o más grupos carbamoilo, uno o más grupos sulfamoilo, uno o más grupos alquil(C₁-C₁₀)sulfonilo, uno o más grupos alquilo C₁-C₃ o uno o más grupos alcoxi C₁-C₃ y, cuando se trata de un grupo arilo C₂-C₁₄ que contiene nitrógeno, puede ser uno de sus N-óxidos).

Compuestos representados por la fórmula (I), tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o solvatos de los mismos:



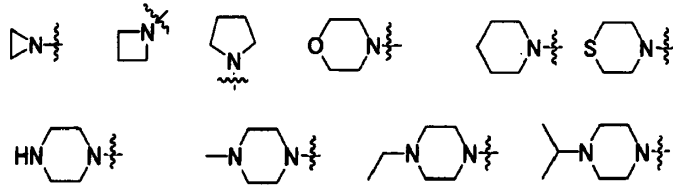
donde cada uno de R¹ y R⁴ es independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃, R², R³ y R⁶ son átomos de hidrógeno, Ar¹ está representado por la fórmula (III):



5

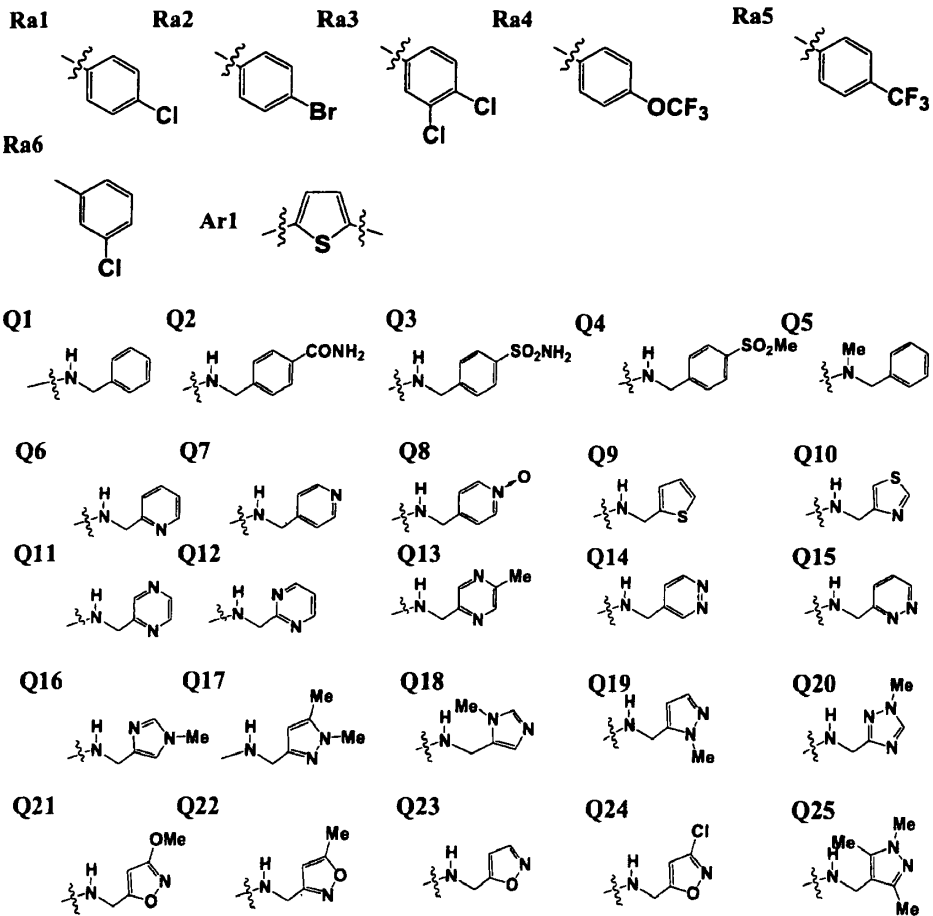
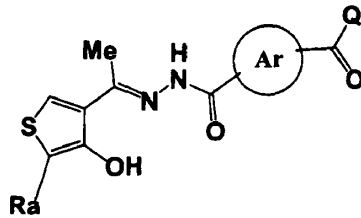
R⁷ es un grupo fenilo (el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁-C₁₀ (los grupos alquilo C₁-C₁₀ pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno), uno o más átomos de halógeno, uno o más grupos alcoxi C₁-C₁₀ o uno o más grupos alcoxi C₁-C₃ (los grupos alcoxi C₁-C₃ están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno)),
 R⁵ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ (el grupo alquilo C₁-C₆ puede estar sustituido con uno o más grupos hidroxilo, uno o más átomos de halógeno, uno o más grupos alcoxi C₁-C₃, uno o más amino grupos de dimetilo o uno o más de los siguientes grupos), X es OH, e
 Y y Z son átomos de oxígeno.

10

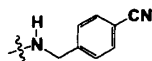


15

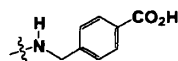
(7) Compuestos en donde Ra, Ar y Q son cualquiera de las siguientes combinaciones que se muestran en la Tabla 1, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o solvatos de los mismos. Los símbolos de la Tabla 1 indican los siguientes sustituyentes.



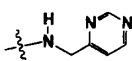
Q26



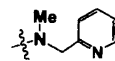
Q27



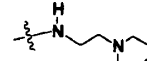
Q28



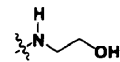
Q29



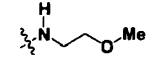
Q30



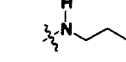
Q31



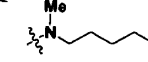
Q32



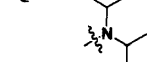
Q33



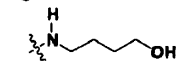
Q34



Q35



Q36



Q37



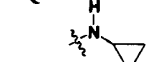
Q38



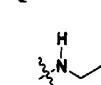
Q39



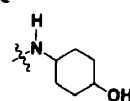
Q40



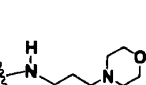
Q41



Q42



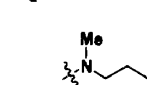
Q43



Q44



Q45



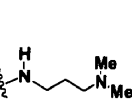
Q46



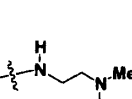
Q47



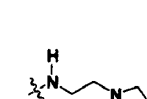
Q48



Q49



Q50



Q51

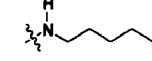


Tabla 1

Ra	Ar	Q
Ra1	Ar1	Q1
Ra1	Ar1	Q2
Ra1	Ar1	Q3
Ra1	Ar1	Q4
Ra1	Ar1	Q5
Ra1	Ar1	Q6
Ra1	Ar1	Q7
Ra1	Ar1	Q8
Ra1	Ar1	Q9
Ra1	Ar1	Q10
Ra1	Ar1	Q11
Ra1	Ar1	Q12
Ra1	Ar1	Q13
Ra1	Ar1	Q14
Ra1	Ar1	Q15
Ra1	Ar1	Q16
Ra1	Ar1	Q17
Ra1	Ar1	Q18
Ra1	Ar1	Q19

ES 2 605 611 T3

Ra	Ar	Q
Ra1	Ar1	Q20
Ra1	Ar1	Q21
Ra1	Ar1	Q22
Ra1	Ar1	Q23
Ra1	Ar1	Q24
Ra1	Ar1	Q25
Ra1	Ar1	Q26
Ra1	Ar1	Q27
Ra1	Ar1	Q28
Ra1	Ar1	Q29
Ra1	Ar1	Q30
Ra1	Ar1	Q31
Ra1	Ar1	Q32
Ra1	Ar1	Q33
Ra1	Ar1	Q34
Ra1	Ar1	Q35
Ra1	Ar1	Q36
Ra1	Ar1	Q37
Ra1	Ar1	Q38
Ra1	Ar1	Q39
Ra1	Ar1	Q40
Ra1	Ar1	Q41
Ra1	Ar1	Q42
Ra1	Ar1	Q43
Ra1	Ar1	Q44
Ra1	Ar1	Q45
Ra1	Ar1	Q46
Ra1	Ar1	Q47
Ra1	Ar1	Q48
Ra1	Ar1	Q49
Ra1	Ar1	Q50
Ra1	Ar1	Q51
Ra2	Ar1	Q1
Ra2	Ar1	Q2
Ra2	Ar1	Q3
Ra2	Ar1	Q4
Ra2	Ar1	Q5
Ra2	Ar1	Q6
Ra2	Ar1	Q7

ES 2 605 611 T3

Ra	Ar	Q
Ra2	Ar1	Q8
Ra2	Ar1	Q9
Ra2	Ar1	Q10
Ra2	Ar1	Q 1
Ra2	Ar1	Q12
Ra2	Ar1	Q13
Ra2	Ar1	Q14
Ra2	Ar1	Q15
Ra2	Ar1	Q16
Ra2	Ar1	Q17
Ra2	Ar1	Q18
Ra2	Ar1	Q19
Ra2	Ar1	Q20
Ra2	Ar1	Q21
Ra2	Ar1	Q22
Ra2	Ar1	Q23
Ra2	Ar1	Q24
Ra2	Ar1	Q25
Ra2	Ar1	Q26
Ra2	Ar1	Q27
Ra2	Ar1	Q28
Ra2	Ar1	Q29
Ra2	Ar1	Q30
Ra2	Ar1	Q31
Ra2	Ar1	Q32
Ra2	Ar1	Q33
Ra2	Ar1	Q34
Ra2	Ar1	Q35
Ra2	Ar1	Q36
Ra2	Ar1	Q37
Ra2	Ar1	Q38
Ra2	Ar1	Q39
Ra2	Ar1	Q40
Ra2	Ar1	Q41
Ra2	Ar1	Q42
Ra2	Ar1	Q43
Ra2	Ar1	Q44
Ra2	Ar1	Q45
Ra2	Ar1	Q46

ES 2 605 611 T3

Ra	Ar	Q
Ra2	Ar1	Q47
Ra2	Ar1	Q48
Ra2	Ar1	Q49
Ra2	Ar1	Q50
Ra2	Ar1	Q51
Ra3	Ar1	Q1
Ra3	Ar1	Q2
Ra3	Ar1	Q3
Ra3	Ar1	Q4
Ra3	Ar1	Q5
Ra3	Ar1	Q6
Ra3	Ar1	Q7
Ra3	Ar1	Q8
Ra3	Ar1	Q9
Ra3	Ar1	Q10
Ra3	Ar1	Q11
Ra3	Ar1	Q12
Ra3	Ar1	Q13
Ra3	Ar1	Q14
Ra3	Ar1	Q15
Ra3	Ar1	Q16
Ra3	Ar1	Q17
Ra3	Ar1	Q18
Ra3	Ar1	Q19
Ra3	Ar1	Q20
Ra3	Ar1	Q21
Ra3	Ar1	Q22
Ra3	Ar1	Q23
Ra3	Ar1	Q24
Ra3	Ar1	Q25
Ra3	Ar1	Q26
Ra3	Ar1	Q27
Ra3	Ar1	Q28
Ra3	Ar1	Q29
Ra3	Ar1	Q30
Ra3	Ar1	Q31
Ra3	Ar1	Q32
Ra3	Ar1	Q33
Ra3	Ar1	Q34

ES 2 605 611 T3

Ra	Ar	Q
Ra3	Ar1	Q35
Ra3	Ar1	Q36
Ra3	Ar1	Q37
Ra3	Ar1	Q38
Ra3	Ar1	Q39
Ra3	Ar1	Q40
Ra3	Ar1	Q41
Ra3	Ar1	Q42
Ra3	Ar1	Q43
Ra3	Ar1	Q44
Ra3	Ar1	Q45
Ra3	Ar1	Q46
Ra3	Ar1	Q47
Ra3	Ar1	Q48
Ra3	Ar1	Q49
Ra3	Ar1	Q50
Ra3	Ar1	Q51
Ra4	Ar1	Q1
Ra4	Ar1	Q2
Ra4	Ar1	Q3
Ra4	Ar1	Q4
Ra4	Ar1	Q5
Ra4	Ar1	Q6
Ra4	Ar1	Q7
Ra4	Ar1	Q8
Ra4	Ar1	Q9
Ra4	Ar1	Q10
Ra4	Ar1	Q11
Ra4	Ar1	Q12
Ra4	Ar1	Q13
Ra4	Ar1	Q14
Ra4	Ar1	Q15
Ra4	Ar1	Q16
Ra4	Ar1	Q17
Ra4	Ar1	Q18
Ra4	Ar1	Q19
Ra4	Ar1	Q20
Ra4	Ar1	Q21
Ra4	Ar1	Q22

ES 2 605 611 T3

Ra	Ar	Q
Ra4	Ar1	Q23
Ra4	Ar1	Q24
Ra4	Ar1	Q25
Ra4	Ar1	Q26
Ra4	Ar1	Q27
Ra4	Ar1	Q28
Ra4	Ar1	Q29
Ra4	Ar1	Q30
Ra4	Ar1	Q31
Ra4	Ar1	Q32
Ra4	Ar1	Q33
Ra4	Ar1	Q34
Ra4	Ar1	Q35
Ra4	Ar1	Q36
Ra4	Ar1	Q37
Ra4	Ar1	Q38
Ra4	Ar1	Q39
Ra4	Ar1	Q40
Ra4	Ar1	Q41
Ra4	Ar1	Q42
Ra4	Ar1	Q43
Ra4	Ar1	Q44
Ra4	Ar1	Q45
Ra4	Ar1	Q46
Ra4	Ar1	Q47
Ra4	Ar1	Q48
Ra4	Ar1	Q49
Ra4	Ar1	Q50
Ra4	Ar1	Q51
Ra5	Ar1	Q1
Ra5	Ar1	Q2
Ra5	Ar1	Q3
Ra5	Ar1	Q4
Ra5	Ar1	Q5
Ra5	Ar1	Q6
Ra5	Ar1	Q7
Ra5	Ar1	Q8
Ra5	Ar1	Q9
Ra5	Ar1	Q10

ES 2 605 611 T3

Ra	Ar	Q
Ra5	Ar1	Q11
Ra5	Ar1	Q12
Ra5	Ar1	Q13
Ra5	Ar1	Q14
Ra5	Ar1	Q15
Ra5	Ar1	Q16
Ra5	Ar1	Q17
Ra5	Ar1	Q18
Ra5	Ar1	Q19
Ra5	Ar1	Q20
Ra5	Ar1	Q21
Ra5	Ar1	Q22
Ra5	Ar1	Q23
Ra5	Ar1	Q24
Ra5	Ar1	Q25
Ra5	Ar1	Q26
Ra5	Ar1	Q27
Ra5	Ar1	Q28
Ra5	Ar1	Q29
Ra5	Ar1	Q30
Ra5	Ar1	Q31
Ra5	Ar1	Q32
Ra5	Ar1	Q33
Ra5	Ar1	Q34
Ra5	Ar1	Q35
Ra5	Ar1	Q36
Ra5	Ar1	Q37
Ra5	Ar1	Q38
Ra5	Ar1	Q39
Ra5	Ar1	Q40
Ra5	Ar1	Q41
Ra5	Ar1	Q42
Ra5	Ar1	Q43
Ra5	Ar1	Q44
Ra5	Ar1	Q45
Ra5	Ar1	Q46
Ra5	Ar1	Q47
Ra5	Ar1	Q48
Ra5	Ar1	Q49

ES 2 605 611 T3

Ra	Ar	Q
Ra5	Ar1	Q50
Ra5	Ar1	Q51
Ra6	Ar1	Q1
Ra6	Ar1	Q2
Ra6	Ar1	Q3
Ra6	Ar1	Q4
Ra6	Ar1	Q5
Ra6	Ar1	Q6
Ra6	Ar1	Q7
Ra6	Ar1	Q8
Ra6	Ar1	Q9
Ra6	Ar1	Q10
Ra6	Ar1	Q11
Ra6	Ar1	Q12
Ra6	Ar1	Q13
Ra6	Ar1	Q14
Ra6	Ar1	Q15
Ra6	Ar1	Q16
Ra6	Ar1	Q17
Ra6	Ar1	Q18
Ra6	Ar1	Q19
Ra6	Ar1	Q20
Ra6	Ar1	Q21
Ra6	Ar1	Q22
Ra6	Ar1	Q23
Ra6	Ar1	Q24
Ra6	Ar1	Q25
Ra6	Ar1	Q26
Ra6	Ar1	Q27
Ra6	Ar1	Q28
Ra6	Ar1	Q29
Ra6	Ar1	Q30
Ra6	Ar1	Q31
Ra6	Ar1	Q32
Ra6	Ar1	Q33
Ra6	Ar1	Q34
Ra6	Ar1	Q35
Ra6	Ar1	Q36
Ra6	Ar1	Q37

Ra	Ar	Q
Ra6	Ar1	Q38
Ra6	Ar1	Q39
Ra6	Ar1	Q40
Ra6	Ar1	Q41
Ra6	Ar1	Q42
Ra6	Ar1	Q43
Ra6	Ar1	Q44
Ra6	Ar1	Q45
Ra6	Ar1	Q46
Ra6	Ar1	Q47
Ra6	Ar1	Q48
Ra6	Ar1	Q49
Ra6	Ar1	Q50
Ra6	Ar1	Q51
(

El compuesto de la presente invención se puede sintetizar mediante la referencia a los documentos de patente WO2004108683, WO2006064957 y WO2007010954. El compuesto de la presente invención representado por la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden estar en la forma de cristales arbitrarios o un hidrato arbitrario, dependiendo de las condiciones de producción. La presente invención abarca estos cristales, hidratos y mezclas. Pueden estar en la forma de un solvato con un disolvente orgánico tal como acetona, etanol y tetrahidrofurano, y la presente invención abarca cualquiera de estas formas.

El compuesto de la presente invención representado por la fórmula (1) se puede convertir en una sal farmacéuticamente aceptable o se puede liberar de la sal resultante, si fuera necesario. La sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención puede ser, por ejemplo, una sal con un metal alcalino (tal como litio, sodio y potasio), un metal alcalinotérreo (tal como magnesio y calcio), amonio, una base orgánica o un aminoácido. Puede ser una sal con un ácido inorgánico (tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico y ácido sulfúrico) o un ácido orgánico (tal como ácido acético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido bencenosulfónico y ácido p-toluenosulfónico).

Ejemplos

Ahora, la presente invención se describirá con más detalle con referencia a los Ejemplos. Sin embargo, se debe entender que la presente invención no está limitada de ningún modo por estos Ejemplos específicos.

La concentración de CO₂ (%) en la incubadora de CO₂ se expresa en el porcentaje del volumen de CO₂ en la atmósfera.

(Ejemplo 1: Preparación de las células madre hematopoyéticas de sangre de cordón umbilical humano)

A partir de sangre de cordón umbilical humano donado por pacientes obstétricas y ginecológicas con consentimiento informado (aproximadamente 50 ml, que contenía heparina como anticoagulante), se obtuvo una fracción de células mononucleares por medio del método de Ficoll (centrifugación de densidad utilizando Lymphosepar I fabricado por Immuno-Biological Laboratories (IBL)). Con posterioridad, la fracción de células mononucleares se lavó con PBS (tampón fosfato salino) (-) que contenía suero bovino fetal al 2% (v/v) (FBS, DS Pharma Biomedical), se mezcló con esferas magnéticas recubiertas con un anticuerpo monoclonal anti-CD34 humano (Miltenyi Biotec) y se incubó a 4°C (durante aproximadamente 30 minutos). Los complejos de esferas magnéticas con anticuerpo/células CD34⁺ se separaron y se recogieron utilizando un sistema MACS (Miltenyi Biotec). Cuando las células CD34⁺CD38⁻ iban a ser recogidas, las células CD34⁺ recogidas de este modo fueron tratadas con un anticuerpo para CD34 (APC, Becton, Dickinson y Company) y un anticuerpo para CD38 (PE, Becton, Dickinson y Company), y las células CD34⁺CD38⁻ se recogieron mediante el uso de un citómetro de flujo JSAN (Bay Bioscience). Las células CD34⁺ derivadas de sangre de cordón umbilical humano (Cambrex Bio Science Walkersville) también se adquirieron de manera arbitraria y se utilizaron en los siguientes análisis.

(Ejemplo 2: Expansión de células CD34⁺CD38⁻ a partir de células CD34⁺ derivadas de sangre de cordón umbilical humano)

- 5 Las células CD34⁺ derivadas de sangre de cordón umbilical humano recogidas o adquiridas en el Ejemplo 1 se sembraron en una placa de 24 pocillos (TPP) (10000 células/1 ml/pocillo). Como medio de cultivo, se utilizó StemSpan SFEM (StemCell Technologies) que contenía 50 ng/mL de SCF (Peprotech), y se añadieron los compuestos Núm. 1-133 disueltos en dimetilsulfóxido, en una cantidad de 0,1% (v/v) a una final concentración de 1 µg/mL.
- 10 Después de incubar las células en cultivo líquido a 37°C durante 7 días en una incubadora de CO₂ (CO₂ al 5%), se contó el número de células viables mediante un análisis con de azul de tripano. El número de células CD34⁺CD38⁻ se calculó de la siguiente manera. Después de la incubación, las células en el cultivo líquido se tiñeron con un anticuerpo para CD34 (APC, Becton, Dickinson y Company) y un anticuerpo para CD38 (PE, Becton, Dickinson y Company), a continuación se lavaron con PBS(-) que contenía FBS al 2% (v/v) y se tiñeron con yoduro de propidio (Sigma-Aldrich Japón) añadido a una concentración final de 5 µg/mL. Las células teñidas se analizaron con un citómetro de flujo JSAN (Bay Bioscience) para determinar la proporción de células CD34⁺CD38⁻, que se multiplicó por el número de células viables para calcular el número de células CD34⁺CD38⁻.
- 15
- 20 Los resultados demuestran que los compuestos de la presente invención mostraron una excelente actividad de expansión en células CD34⁺CD38⁻ y tienen actividad de expansión en las células madre hematopoyéticas y células progenitoras hematopoyéticas.
- 25 Las eficacias de expansión en presencia de 1 µg/mL de los compuestos basadas en el número de células CD34⁺CD38⁻ en su ausencia se muestran en las Tablas 2 y 3 en una escala de A para eficacias de expansión de 10 o mayor, B para eficacias de expansión de al menos 5 y menos de 10, y C para eficacias de expansión de al menos 3 y menos de 5.

Tabla 2

Compuesto Núm.	Eficacia de expansión
1	A
2	A
3	A
4	A
5	A
6	A
7	A
8	A
9	A
10	A
11	A
12	A
13	A
14	A
15	A
16	A
17	A
18	A
19	A
20	B
21	A

ES 2 605 611 T3

Compuesto Núm.	Eficacia de expansión
22	B
23	B
24	B
25	B
26	A
27	B
28	A
29	A
30	B
31	A
32	B
33	B
34	C
35	B
36	A
37	B
38	A
39	B
40	B
41	B
42	B
43	A
44	B
45	B
46	B
47	B
48	B
49	B
50	B
51	B
52	B
53	B
54	B
55	B
56	B
57	B
58	B
59	B
60	A

ES 2 605 611 T3

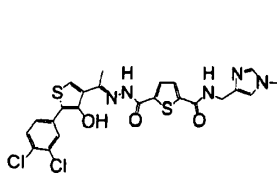
Compuesto Núm.	Eficacia de expansión
61	B
62	C
63	C
64	C
65	B
66	C
67	C
68	B
69	C
70	B
71	B
72	B
73	B
74	B
75	C
76	C
77	B
78	B
79	C
80	C
81	C
82	C
83	C
84	B
85	C

Tabla 3

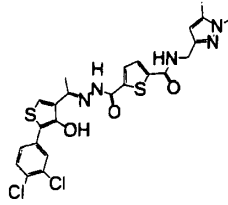
Compuesto Núm.	Eficacia de expansión
86	A
87	A
88	A
89	A
90	A
91	A
92	A
93	A
94	A
95	A
96	A
97	A

ES 2 605 611 T3

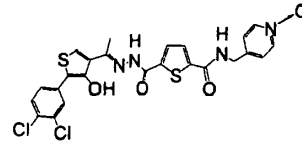
Compuesto Núm.	Eficacia de expansión
98	A
99	A
100	C
101	A
102	A
103	A
104	A
105	B
106	A
107	A
108	A
109	A
110	A
111	A
112	A
113	A
114	A
115	A
116	A
117	A
118	A
119	A
120	A
121	B
122	A
123	A
124	A
125	A
126	A
127	A
128	A
129	A
130	A
131	A
132	A
133	A



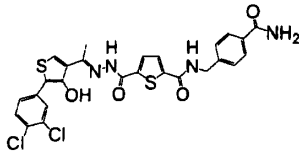
Núm. 1



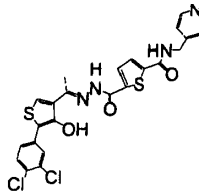
Núm. 2



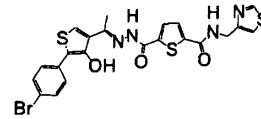
Núm. 3



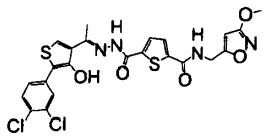
Núm. 4



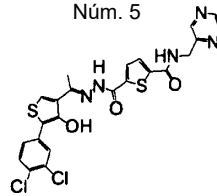
Núm. 5



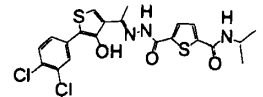
Núm. 6



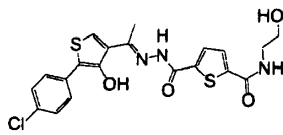
Núm. 7



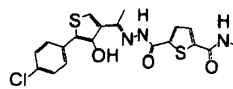
Núm. 8



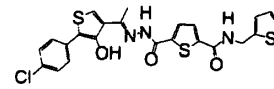
Núm. 9



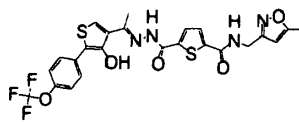
Núm. 10



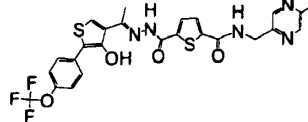
Núm. 11



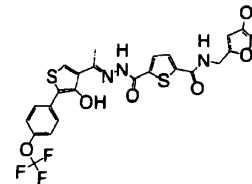
Núm. 12



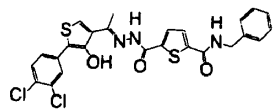
Núm. 13



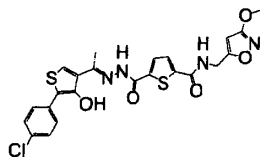
Núm. 14



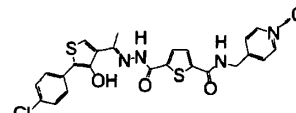
Núm. 15



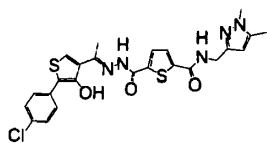
Núm. 16



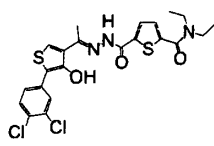
Núm. 17



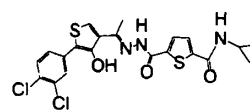
Núm. 18



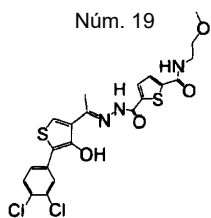
Núm. 19



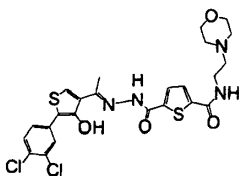
Núm. 20



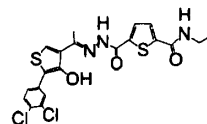
Núm. 21



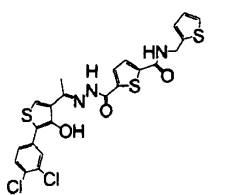
Núm. 22



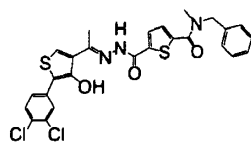
Núm. 23



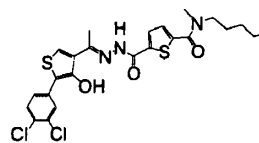
Núm. 24



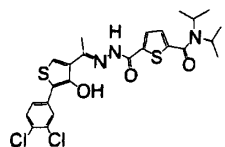
Núm. 25



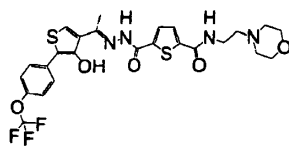
Núm. 26



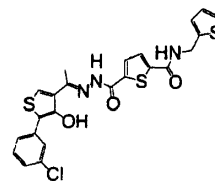
Núm. 27



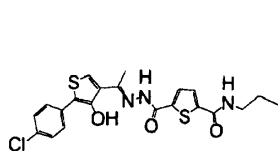
Núm. 28



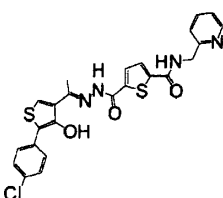
Núm. 29



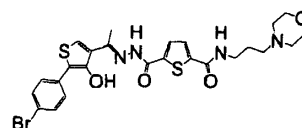
Núm. 30



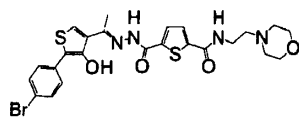
Núm. 31



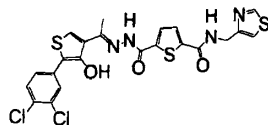
Núm. 32



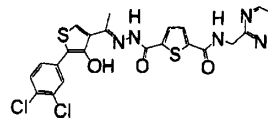
Núm. 33



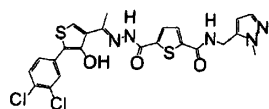
Núm. 34



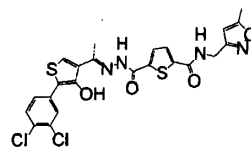
Núm. 35



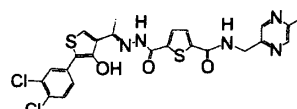
Núm. 36



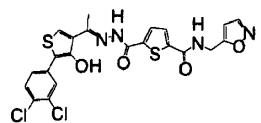
Núm. 37



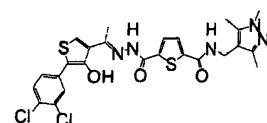
Núm. 38



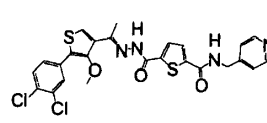
Núm. 39



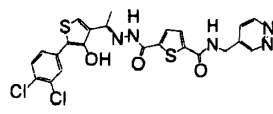
Núm. 40



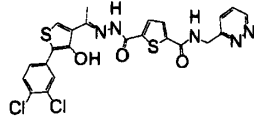
Núm. 41



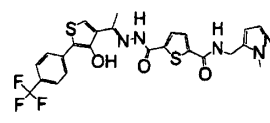
Núm. 42



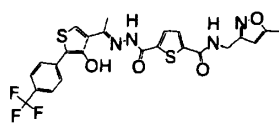
Núm. 43



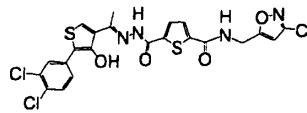
Núm. 44



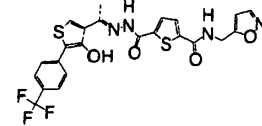
Núm. 45



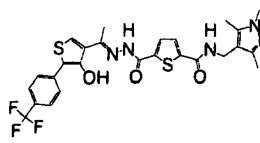
Núm. 46



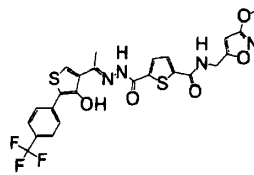
Núm. 47



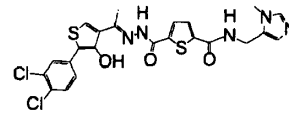
Núm. 48



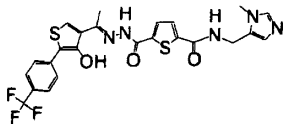
Núm. 49



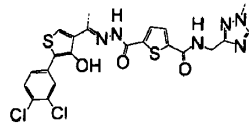
Núm. 50



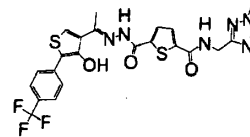
Núm. 51



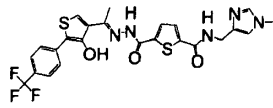
Núm. 52



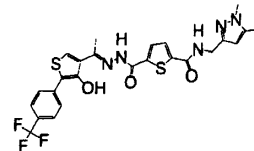
Núm. 53



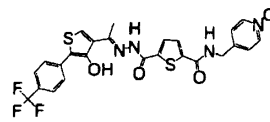
Núm. 54



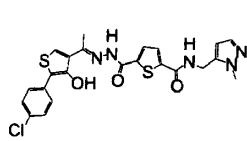
Núm. 55



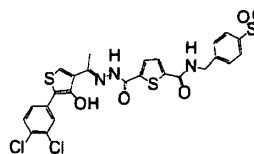
Núm. 56



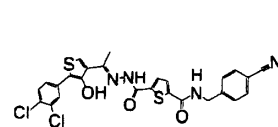
Núm. 57



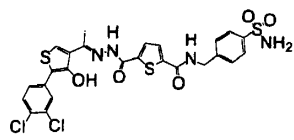
Núm. 58



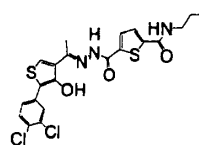
Núm. 59



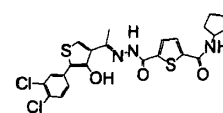
Núm. 60



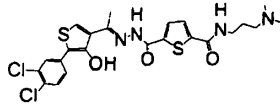
Núm. 61



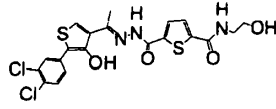
Núm. 62



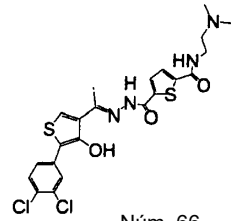
Núm. 63



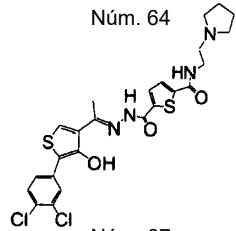
Núm. 64



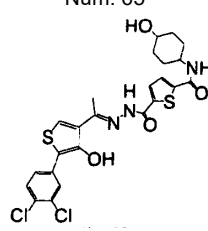
Núm. 65



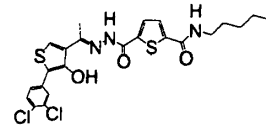
Núm. 66



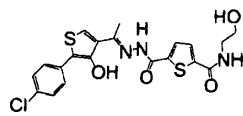
Núm. 67



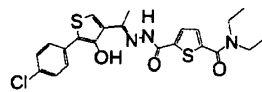
Núm. 68



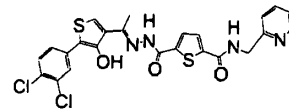
Núm. 69



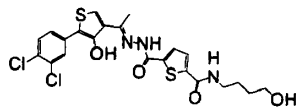
Núm. 70



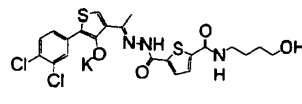
Núm. 71



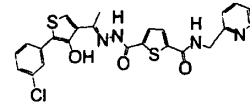
Núm. 72



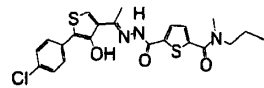
Núm. 73



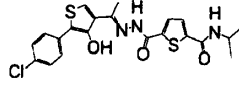
Núm. 74



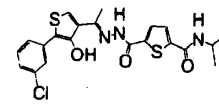
Núm. 75



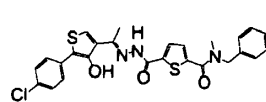
Núm. 76



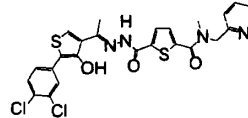
Núm. 77



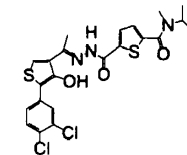
Núm. 78



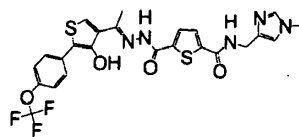
Núm. 79



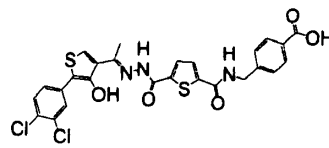
Núm. 80



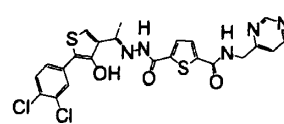
Núm. 81



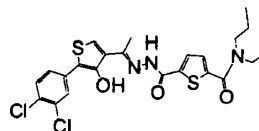
Núm. 82



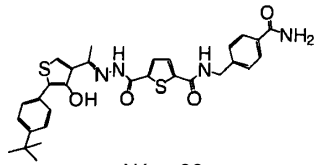
Núm. 83



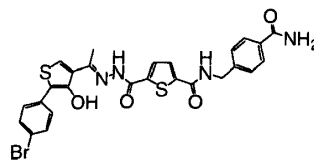
Núm. 84



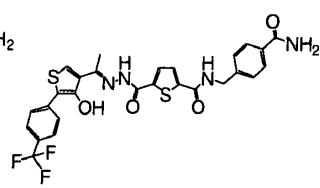
Núm. 85



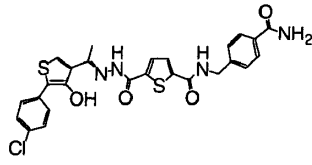
Núm. 86



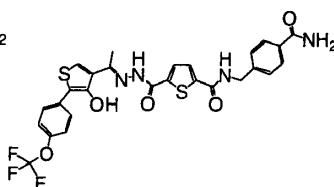
Núm. 87



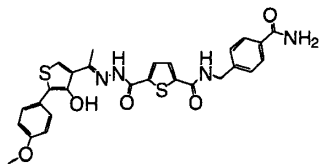
Núm. 88



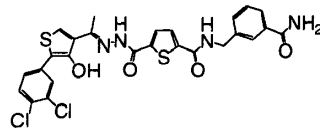
Núm. 89



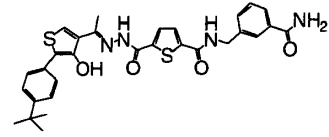
Núm. 90



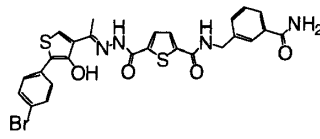
Núm. 91



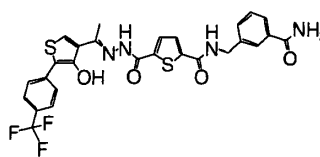
Núm. 92



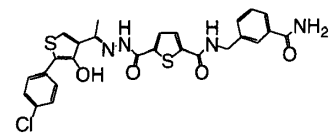
Núm. 93



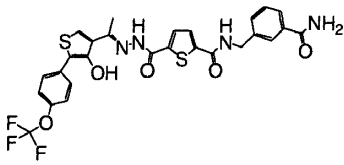
Núm. 94



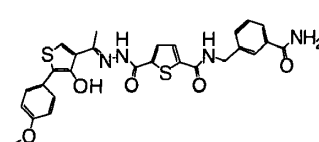
Núm. 95



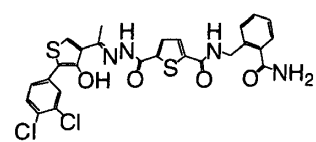
Núm. 96



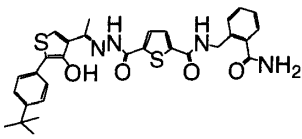
Núm. 97



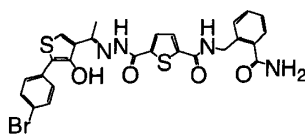
Núm. 98



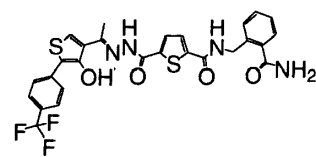
Núm. 99



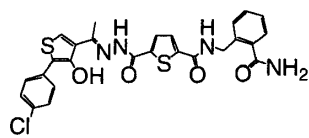
Núm. 100



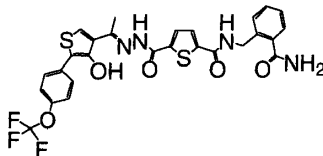
Núm. 101



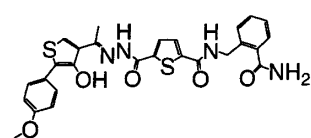
Núm. 102



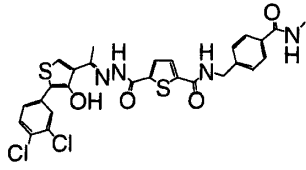
Núm. 103



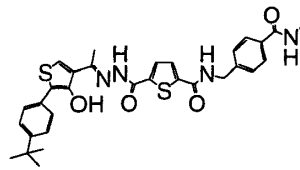
Núm. 104



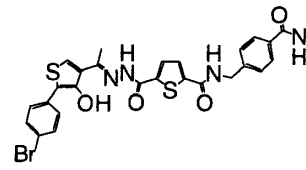
Núm. 105



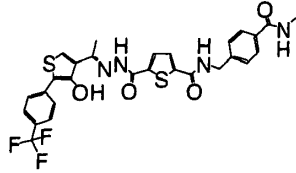
Núm. 106



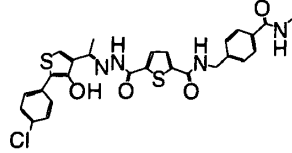
Núm. 107



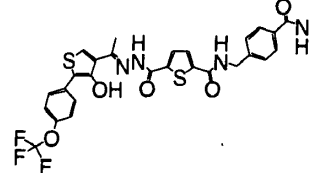
Núm. 108



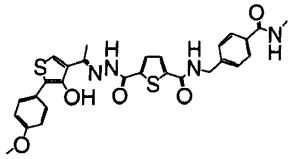
Núm. 109



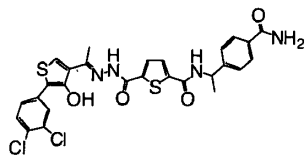
Núm. 110



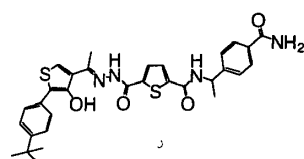
Núm. 111



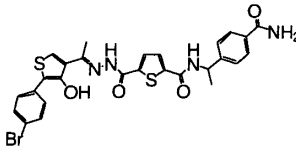
Núm. 112



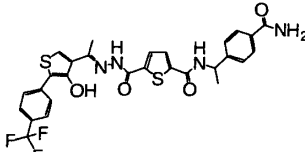
Núm. 113



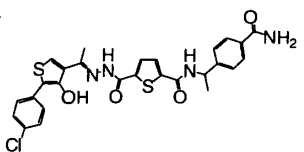
Núm. 114



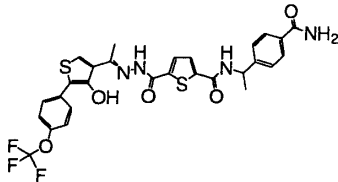
Núm. 115



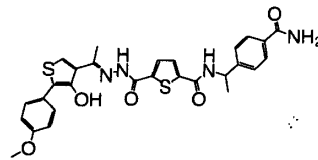
Núm. 116



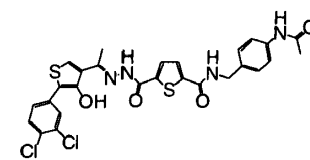
Núm. 117



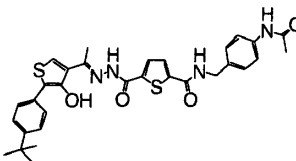
Núm. 118



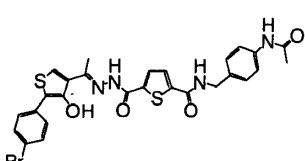
Núm. 119



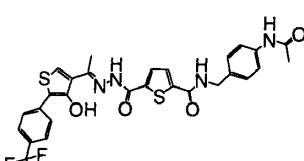
Núm. 120



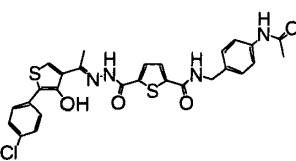
Núm. 121



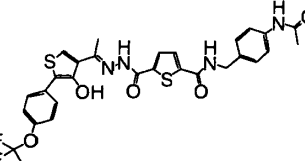
Núm. 122



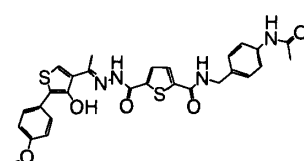
Núm. 123



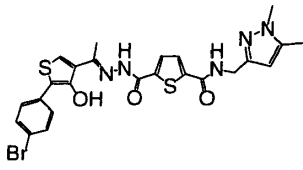
Núm. 124



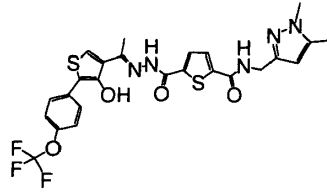
Núm. 125



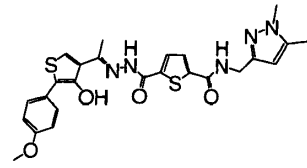
Núm. 126



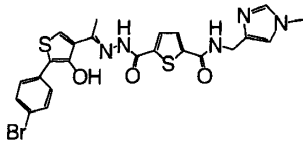
Núm. 127



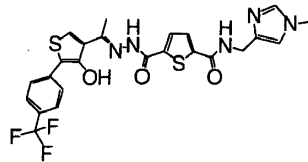
Núm. 128



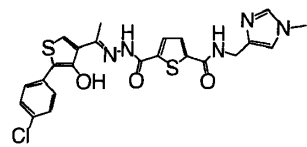
Núm. 129



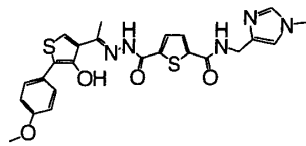
Núm. 130



Núm. 131



Núm. 132



Núm. 133

5

(Ejemplo 3: La expansión de células CD34⁺CD38⁻ utilizando células CD34⁺ derivadas de sangre de cordón umbilical humano)

10 Las células CD34⁺ derivadas de sangre de cordón umbilical humano recogidas o adquiridas en el Ejemplo 1 se sembraron en una placa de 24 pocillos (TPP) (10000 células/1 ml/pocillo). Como medio de cultivo, se utilizó StemSpan SFEM (StemCell Technologies) que contenía 50 ng/mL de SCF (Peprotech) y se añadieron TPO (Peprotech), Flt-3 (Wako Pure Chemical Industries) y el Compuesto Núm. 1 en combinaciones a concentraciones finales de 10 ng/mL, 100 ng/mL y 1 µg/mL, respectivamente.

15 Después de incubar las células en cultivo líquido a 37°C durante 7 días en una incubadora de CO₂ (CO₂ al5%), se contó el número de células viables mediante un ensayo con azul de tripano. El número de células CD34⁺CD38⁻ se calculó de la misma manera que en el Ejemplo 2.

20 Los resultados demuestran que el compuesto de la presente invención mostró una mayor actividad de expansión de células CD34⁺CD38⁻ que TPO a 10 ng/mL en presencia de SCF y en presencia de SCF y FL.

Las eficacias de expansión en presencia de 1 µg/mL del compuesto y diversas citoquinas basadas en el número de células CD34⁺CD38⁻ en su ausencia se muestran en la Fig. 1.

25 (Ejemplo 4: Expansión de células CD34⁺CD38⁻ utilizando células CD34⁺ derivadas de sangre de cordón umbilical humano)

30 Las células CD34⁺ derivadas de sangre de cordón umbilical humano recogidas o adquiridas en el Ejemplo 1 se sembraron en una placa de 24 pocillos (TPP) (10000 células/1 ml/pocillo). Como medio de cultivo, se utilizó αMEM (Invitrogen) que contenía 50 ng/mL de SCF (Peprotech), 50 ng/mL de Flt-3 (Wako Pure Chemical Industries), 50 ng/mL de IL-6 (Wako Pure Chemical Industries) y FBS al 10% (V/V), y se añadió TPO (Peprotech) o Compuesto Núm. 4 a una concentración final de 10 ng/mL o 1 µg/mL, respectivamente.

35 Después de incubar las células en cultivo líquido a 37°C durante 7 días en una incubadora de CO₂ (CO₂ al5%), se contó el número de células viables mediante un ensayo con azul de tripano. El número de células CD34⁺CD38⁻ se calculó de la misma manera que en el Ejemplo 2.

40 Los resultados demuestran que el compuesto de la presente invención mostró una mayor actividad de expansión de células CD34⁺CD38⁻ que TPO a 10 ng/mL.

Las eficacias de expansión en la presencia de TPO a 10 ng/mL y en presencia de 1 µg/mL del compuesto basadas en el número de células CD34⁺CD38⁻ en su ausencia se muestran en la Fig. 2.

(Ejemplo 5: Expansión de HPP-CFU utilizando células CD34⁺ derivadas de sangre de cordón umbilical humano)

Los efectos de los compuestos Núm. 1, Núm. 2, y Núm. 4 de la presente invención sobre las células progenitoras hematopoyéticas se midieron mediante el análisis de formación de colonias de células sanguíneas. Los cultivos celulares líquidos obtenidos en el Ejemplo 2 se vertieron en placas de Petri 3,5-cm con medio de cultivo MetoCult GF H4435 (StemCell Technologies) a 500 células/placa y se incubaron en una incubadora de CO₂ (CO₂ al 5%, 37°C) durante 12 días. El número de colonias HPP-CFC en cada placa se contó bajo un microscopio de forma rutinaria. El análisis se llevó a cabo al menos por duplicado y se promediaron los números de colonias de HPP-CFC.

Los resultados demuestran que los compuestos de la presente invención estimularon notablemente la formación de colonias de HPP-CFU y tienen actividad de expansión en células progenitoras hematopoyéticas.

Los resultados se muestran en la Tabla 4.

15

TABLA 4

Compuesto Núm.	Número de colonias de HPP-CFC
Ninguno	4
1	41
2	35
4	45

(Ejemplo 6: Expansión de células CD34⁺CD38⁻ utilizando células CD34⁺CD38⁻ derivadas de sangre de cordón umbilical humano)

Las células CD34⁺CD38⁻ derivadas de sangre de cordón umbilical humano recogidas en el Ejemplo 1 se sembraron en una placa de 24 pocillos (TPP) (de 3000 a 10000 células/1 ml/pocillo). Como medio de cultivo, se utilizó StemSpan SFEM (Stemcell Technologies) que contenía 50 ng/mL de SCF (Peprotech) y se añadieron TPO (Peprotech) o el Compuesto Núm. 1, Núm. 2, Núm. 4 o Núm. 6 en dimetilsulfóxido en una cantidad de 0,1% (v/v) a una concentración final de 10 µg/mL o 1 µg/mL, respectivamente. Después de incubar las células en cultivo líquido a 37°C durante 7 días en una incubadora de CO₂ (CO₂ al 5%), se calculó el número de células CD34⁺CD38⁻ de la misma manera que en el Ejemplo 2.

Los resultados demuestran que los compuestos de la presente invención mostraron una actividad de expansión de células CD34⁺CD38⁻ y tienen actividad de expansión en las células madre hematopoyéticas y la células progenitoras hematopoyéticas.

Las eficacias de expansión en la presencia de 1 µg/mL de los compuestos basadas en el número de células CD34⁺CD38⁻ en presencia de TPO a 10 ng/mL se muestran en la Tabla 5.

35

Tabla 5

Núm. de Compuesto	Eficacia de expansión
Ninguno	1
1	1,9
2	2,7
4	1,9
6	1,4

(Ejemplo 7: Trasplante de cultivo celular a ratones inmunodeficientes (NOD/SCID))

Las células cultivadas obtenidas de la misma manera que en el Ejemplo 2, en presencia de TPO (Peprotech) a una concentración final de 10 ng/mL o en presencia del Compuesto Núm. 1 o Núm. 4 a una concentración final de 1 µg/mL se trasplantaron a al menos tres los ratones NOD/SCID de 7 a 8 semanas de edad, mediante inyección en la vena de la cola a 4-5 x 10⁴ células/ratón en términos de la cantidad inicial de células CD34⁺ después de una dosis subletal de irradiación (2,75 a 3 Gy). Tres semanas después del trasplante, los ratones fueron sacrificados y se recogieron las células de médula ósea de ambos fémures. Con posterioridad, las células de médula ósea se tiñeron con un anticuerpo CD45 humano (APC, Becton, Dickinson and Company), después se lavaron con PBS(-) que contenía FBS 2% (v/v) y se tiñeron con yoduro de propidio (Sigma-Aldrich Japón) añadido a una concentración final

45

de 5 µg/mL. Las células teñidas se analizaron con un citómetro de flujo JSAN (Bay Bioscience) para determinar la proporción de células CD45⁺ humanas en las células de la médula ósea. Los resultados demuestran que los compuestos de la presente invención tiene un excelente efecto de expansión de SRC y tienen actividad de expansión de células madre hematopoyéticas.

5 Las proporciones de células CD45⁺ humanas de los cultivos de células incubados en presencia de 1 µg/mL de Compuesto Núm.1 o Núm. 4 basadas en la proporción de células CD45⁺ humanas del cultivo de células incubadas en presencia de TPO a 10 ng/mL se muestran en la Fig. 3.

10 (Ejemplo 8: Trasplante de cultivo celular en inmunodeficientes (NOD/SCID))

Las células cultivadas fueron trasplantadas a ratones NOD/SCID de la misma manera que en el Ejemplo 7, y la proporción de células CD45⁺ humanas se calculó en células de médula ósea. Como medio de cultivo para células CD34⁺, se utilizó StemSpan SFEM (StemCell Technologies) que contenía 100 ng/mL de SCF (Peprotech) y 100 ng/mL de Flt-3 (Wako Pure Chemical Industries), y se añadieron TPO (Peprotech) o el Compuesto Núm. 1, Núm. 4 o Núm. 87 a una concentración final de 20 ng/mL o concentraciones finales de 1 µg/mL, respectivamente.

Las proporciones de células CD45⁺ humanas de los cultivos de células incubadas en presencia de 1 µg/mL de Compuesto Núm.1, Núm. 4 o Núm. 87 basadas en la proporción de células CD45⁺ humanas del cultivo celular incubado en presencia de TPO a 20 ng/mL se muestran en la Fig. 4.

(Ejemplo 9: Preparación de retrovirus para la expresión de NGFR)

Se inocularon células 293 en placas de Petri de 10 cm y se incubaron en cultivo líquido que contenía Medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) que contenía FBS al 10% (v/v) en una incubadora de CO₂ (CO₂ al 5%) a 37°C durante 24 horas (1,5 a 2,5x10⁶ células/10 ml/placa). Se añadieron gota a gota solución salina tamponada con BES (Sigma-Aldrich Japón) que contenía 17 µg/mL de un vector de retrovirus para la expresión del receptor del factor de crecimiento nervioso (NGFR) (un obsequio del profesor Atsushi Iwama en la Universidad de Chiba, véase Reddy VA et al. Blood, 100: 483, 2002), 10 µg/mL vector PCL-10A1 (Nacalai Tesque) y CaCl₂ 100 mM al cultivo líquido y el cultivo líquido se incubó en una incubadora de CO₂ (CO₂ al 3%) a 35°C durante 12 a 16 horas. A continuación, las células se lavaron con PBS (-) y se incubaron en un cultivo líquido que contenía DMEM con un suplemento de FBS al 10% (v/v) en una incubadora de CO₂ (CO₂ al 5%) a 37°C durante 48 horas. El sobrenadante del cultivo se filtró a través de un filtro de 0,45 µm para obtener una solución de virus, que se almacenó en porciones a -80°C a menos que se utilizara inmediatamente.

(Ejemplo 10: Transfección de células CD34⁺ derivadas de sangre de cordón umbilical humano con el gen de NGFR)

Las células CD34⁺ derivadas de sangre de cordón umbilical humano recogidas o adquiridos en el Ejemplo 1 se sembraron en placas de Petri de 3 cm (TPP) (100000 células/3 ml/placa). Como medio de cultivo, se utilizó StemSpan SFEM (StemCell Technologies) que contenía 20 ng/mL de SCF (Peprotech) y 20 ng/mL de Flt-3 (Wako Pure Chemical Industries), y se añadieron TPO (Peprotech) o el Compuesto Núm. 1 o Núm. 4 en dimetilsulfóxido en una cantidad de 0,1% (v/v) a una concentración final de 20 ng/mL o 0,3 µg/mL, respectivamente. Se incubó un cultivo de control negativo en ausencia de TPO y de los compuestos.

Después de incubar las células en cultivo líquido a 37°C durante 24 horas en una incubadora de CO₂ (CO₂ al 5%), se aspiraron 2 ml del medio de cultivo, y se añadieron 2 ml de la solución de la retrovirus para la expresión de NGFR preparada en el Ejemplo 7 (que contenía 5 µg/mL de sulfato de protamina (Sigma-Aldrich Japón), 20 ng/mL de SCF (Peprotech) y 20 ng/mL Flt-3 (Wako Pure Chemical Industries)). Se añadieron adicionalmente TPO (Peprotech) o el Compuesto Núm. 1 o Núm. 4 en dimetilsulfóxido en una cantidad de 0,1% (v/v) a una concentración final de 20 µg/mL o 0,3 µg/mL, respectivamente, y se realizó la centrifugación a 2000 g a 32°C durante 30 minutos. A continuación, las células se incubaron en cultivo líquido en las mismas condiciones mencionadas anteriormente durante 24 horas, se aspiraron 2 ml de medio de cultivo, se añadieron 2 ml de la misma solución del retrovirus para la expresión de NGFR junto con TPO o cualquier compuesto, y se llevó a cabo centrifugación a 2.000 g a 32°C durante 30 minutos. A continuación, las células se incubaron en cultivo líquido en las mismas condiciones mencionadas anteriormente durante 24 horas, se aspiraron 2 ml del medio de cultivo, y se añadieron 2 ml de StemSpan SFEM (StemCell Technologies) que contenía 20 ng/mL de SCF (Peprotech) y 20 ng/mL de Flt-3 (Wako Pure Chemical Industries). Adicionalmente, se añadieron nuevamente TPO (Peprotech) o el Compuesto Núm. 1 o Núm. 4 en dimetilsulfóxido en una cantidad de 0,1% (v/v) a una concentración final de 20 µg/mL o 0,3 µg/mL, respectivamente. Las células se incubaron en cultivo líquido en las mismas condiciones mencionadas anteriormente durante 24 horas, y el número de células viables se contó mediante el ensayo de azul de tripano (GIBCO).

El número de células CD34⁺ que portan NGFR introducido a través del vector de retrovirus (el número de células CD34⁺NGFR⁺) se calculó de la siguiente manera. En primer lugar, las células tratadas con virus se incubaron con un anticuerpo NGFR marcado con biotina (Becton, Dickinson and Company) a 4°C durante 1 hora y se tiñeron con

5 avidina marcada con PE (Becton, Dickinson and Company) y un anticuerpo para CD34 (APC, Becton, Dickinson and Company). A continuación, las células se lavaron con PBS(-) que contenía FBS al 2% (v/v) y se tiñeron con yoduro de propidio (Sigma-Aldrich Japón) añadido a una concentración final de 5 µg/mL. Las células teñidas se analizaron con JSAN (Bay Bioscience) para determinar la proporción de células CD34⁺NGFR⁺, que se multiplicó por el número de células viables para calcular el número de células CD34⁺NGFR⁺.

10 Los resultados demuestran que los compuestos de la presente invención mostraban una mayor actividad de expansión de las células CD34⁺NGFR⁺ que TPO y tienen el efecto de facilitar la transferencia de genes a células madre hematopoyéticas y células progenitoras hematopoyéticas.

15 Las eficacias de la expansión de células en presencia de TPO o los compuestos basadas en el número de células CD34⁺NGFR⁺ en su ausencia se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6

Ejemplo Sintético Núm.	Eficacia de expansión
Ninguno	1
TPO	7,7
1	9,8
4	12,5

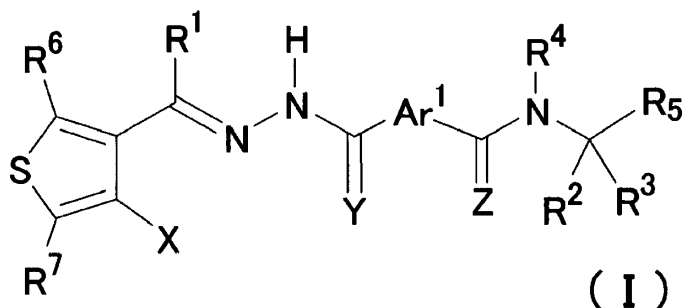
15 **Aplicabilidad industrial**

20 El método de la presente invención puede expandir las células madre hematopoyéticas humanas y/o células progenitoras hematopoyéticas en un estado no diferenciado mediante el uso de un compuesto de bajo peso molecular como ingrediente activo. Las células expandidas por medio del método de la presente invención son útiles como trasplante de células hematopoyéticas para las enfermedades que acompañan a la disfunción hematopoyética, la isquemia o la disfunción inmunitaria y por lo tanto se espera su aplicación a la terapia celular y la terapia génica.

25 Se hace referencia a la totalidad de la descripción de la Solicitud de Patente Japonesa Núm. 2007-316276 presentada el 6 de diciembre de 2007 incluyendo la memoria descriptiva, las reivindicaciones, los dibujos y el resumen.

REIVINDICACIONES

1. Un método para expandir células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas, en donde las células madre hematopoyéticas y/o las células progenitoras hematopoyéticas que se van a expandir se seleccionan entre células CD34⁺CD38⁻, células formadoras de colonias de HPP-CFU o células repobladoras de SCID (SRC), cuyo método implica la adición de al menos factor estimulador a una célula de la sangre seleccionada del grupo que consiste en factor de células madre (SCF), interleuquina 3 (IL-3), interleuquina 6 (IL-6), interleuquina 11 (IL-11), ligando flk2/flt3 (FL), factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), trombopoyetina (TPO) y eritropoyetina (EPO), y que comprende cultivar células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas ex vivo en presencia de un compuesto representado por la fórmula (I), un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo para hacer proliferar las células madre hematopoyéticas y/o las células progenitoras hematopoyéticas con mínima diferenciación:



en donde

cada uno de R¹, R², R³ y R⁴

significa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₁₀, cuyo grupo alquilo C₁-C₁₀ puede ser lineal, ramificado o un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, en donde el grupo alquilo C₁-C₁₀ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, R⁵ significa

(a) un grupo arilo C₂-C₁₄, que puede ser un grupo arilo C₆-C₁₄ que no contiene heteroátomos como átomos que constituyen el anillo, un grupo heterocíclico aromático C₂-C₉ o un grupo policíclico fusionado C₂-C₁₄, y un grupo heterocíclico aromático C₂-C₉ puede ser un grupo heteromonocíclico C₂-C₆ de 5 a 7 miembros o un grupo heterobicíclico fusionado C₅-C₉ de 8 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 átomos de oxígeno, átomos de nitrógeno o átomos de azufre, solos o combinados, en donde el grupo arilo C₂-C₁₄ está sustituido con -V¹ y, cuando es un grupo arilo C₂-C₁₄ que contiene nitrógeno, puede ser uno de sus N-óxidos,

(b) un átomo de hidrógeno o un

(c) grupo alquilo C₁-C₆, cuyo grupo alquilo C₁-C₆ puede ser lineal, ramificado o un grupo cicloalquilo C₃-C₆, en donde el grupo alquilo C₁-C₆ puede estar sustituido con

(1) uno o más grupos hidroxilo,

(2) uno o más átomos de halógeno,

(3) uno o más grupos mono- o di-alquil(C₁-C₁₀)amino, cuyo grupo monoalquil(C₁-C₁₀)amino puede ser lineal, ramificado o un grupo cicloalquil(C₃-C₁₀)amino, cuyo grupo di-cicloalquil(C₁-C₁₀)amino puede ser lineal, ramificado o un grupo cicloalquil(C₃-C₁₀)amino,

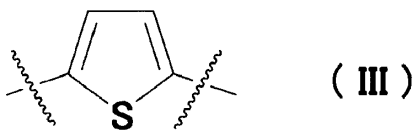
(4) uno o más grupos alcoxi C₁-C₃, cuyo grupo alcoxi C₁-C₃ puede ser lineal, ramificado o un grupo cicloalcoxi C₃, en donde los grupos alcoxi C₁-C₃ pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno, o

(5) -NR⁹R¹⁰,

R⁶ significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₁₀, cuyo grupo alquilo C₁-C₁₀ puede ser lineal, ramificado o un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, en donde el grupo alquilo C₁-C₁₀ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno,

R⁷ significa un grupo arilo C₂-C₁₄, que puede ser un grupo arilo C₆-C₁₄ que no contiene heteroátomos como átomos que constituyen el anillo, un grupo heterocíclico aromático C₂-C₉ o un grupo policíclico fusionado C₂-C₁₄, y un grupo heterocíclico aromático C₂-C₉ puede ser un grupo heteromonocíclico C₂-C₆ de 5 a 7 miembros o un grupo heterobicíclico fusionado C₅-C₉ de 8 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 átomos de oxígeno, átomos de nitrógeno o átomos de azufre, solos o combinados, en donde el grupo arilo C₂-C₁₄ está sustituido con uno o más sustituyentes representados independientemente por -V³,

Ar¹ está representado por la fórmula (III)



y

5

X significa O⁸ y cada uno de Y y Z significa, independientemente, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, R⁸ significa

- 10 (a) un átomo de hidrógeno,
 (b) un grupo alquilo C₁-C₁₀, cuyo grupo alquilo C₁-C₁₀ puede ser lineal, ramificado o un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, o
 (c) un grupo alquil(C₁-C₁₀)carbonilo, cuyo grupo alquil(C₁-C₁₀)carbonilo puede ser lineal, ramificado o un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀,

15 en donde el grupo alquilo C₁-C₁₀ y el grupo alquil(C₁-C₁₀)carbonilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes representados independientemente por -V⁵,
 R⁹ y R¹⁰ significan, uno junto a otro, -(CH₂)_{m1}-G-(CH₂)_{m2},
 G es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, CR¹¹R¹² o NR¹³,
 cada uno de m₁ y m₂ significa un número entero de 0 a 5, siempre que m₁ + m₂ sea 3, 4 o 5,
 20 R¹¹ y R¹² significan independientemente

- (a) un átomo de hidrógeno,
 (b) un grupo alquilo C₁-C₁₀, cuyo grupo alquilo C₁-C₁₀ puede ser lineal, ramificado o un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀,
 25 (c) un grupo arilo C₂-C₁₄, que puede ser un grupo arilo C₆-C₁₄ que no contiene heteroátomos como átomos que constituyen el anillo, un grupo heterocíclico aromático C₂-C₉ o un grupo policíclico fusionado C₂-C₁₄, y un grupo heterocíclico aromático C₂-C₉ puede ser un grupo heteromonocíclico C₂-C₆ de 5 a 7 miembros o un grupo heterobíclico fusionado C₅-C₉ de 8 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 átomos de oxígeno, átomos de nitrógeno o átomos de azufre, solos o combinados,
 30 (d) un grupo alcoxi C₁-C₁₀, cuyo grupo alcoxi C₁-10 puede ser lineal, ramificado o un grupo cicloalcoxi C₃-10,
 (e) un grupo aril(C₂-C₁₄)oxi,
 (f) un grupo hidroxilo o
 (g) un grupo hidroxilo protegido,

35 R¹³ significa

- (a) un átomo de hidrógeno,
 (b) un grupo hidroxilo,
 (c) un grupo formilo,
 40 (d) un grupo alquilo C₁-C₁₀, cuyo grupo alquilo C₁-C₁₀ puede ser lineal, ramificado o un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀,
 (e) un grupo alqueno C₂-C₆, cuyo grupo alqueno C₂-C₆ puede ser lineal, ramificado o un grupo cicloalqueno C₃-C₆,
 (f) un grupo alquino C₂-C₆,
 45 (g) un grupo alcoxi C₁-C₁₀, cuyo grupo alcoxi C₁-10 puede ser lineal, ramificado o un grupo cicloalcoxi C₃-10,
 (h) un grupo alquil(C₁-C₁₀)carboniloxi, cuyo grupo alquil(C₁-C₁₀)carboniloxi puede ser lineal, ramificado o un grupo cicloalquil(C₃-C₁₀)carboniloxi,
 (i) un grupo alcoxi(C₁-C₁₀)carbonilo,
 50 (j) un grupo alquil(C₁-C₁₀)carbonilo, cuyo grupo alquil(C₁-C₁₀)carbonilo puede ser lineal, ramificado o un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀,

en donde el grupo alquilo C₁-C₁₀, el grupo alqueno C₂-C₆, el grupo alquino C₂-C₆, el grupo alcoxi C₁-C₁₀, el grupo alquil(C₁-C₁₀)carboniloxi, el grupo alcoxi(C₁-C₁₀)carbonilo y el grupo alquil(C₁-C₁₀)carbonilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre

- 55 (1) grupos carboxilo,
 (2) grupos nitro,
 (3) grupos ciano,
 (4) átomos de halógeno,
 60 (5) grupos alcoxi C₁-C₁₀, cuyos grupos alcoxi C₁-C₁₀ pueden ser lineales, ramificados o grupos cicloalcoxi C₃-

- C₁₀,
- (6) grupos alquil(C₁-C₁₀)carbonilo, cuyos grupos alquil(C₁-C₁₀)carbonilo pueden lineales, ramificados o grupos cicloalquil(C₃-C₁₀)carbonilo,
- 5 (7) grupos alquil(C₁-C₁₀)carboniloxi, cuyos grupos alquil(C₁-C₁₀)carboniloxi pueden ser lineales, ramificados o grupos cicloalquil(C₃-C₁₀)carboniloxi,
- (8) grupos alcoxi(C₁-C₁₀)carbonilo, cuyos grupos alcoxi(C₁-C₁₀)carbonilo pueden ser lineales, ramificados o grupos cicloalcoxi(C₃-C₁₀)carbonilo,
- (9) grupos alquil(C₁-C₁₀)carbonilamino, cuyos grupos alquil(C₁-C₁₀)carbonilamino pueden ser lineales, ramificados o un grupos cicloalquil(C₃-C₁₀)carbonilamino,
- 10 (10) grupos amino,
- (11) grupos mono- o di-alquil(C₁-C₁₀)amino, cuyos grupos monoalquil(C₁-C₁₀)amino pueden ser lineales, ramificados o grupos cicloalquil(C₃-C₁₀)amino, cuyo grupo di-cicloalquil(C₁-C₁₀)amino puede ser lineal, ramificado o grupos cicloalquil(C₃-C₁₀)amino
- (12) grupos hidroxilo,
- 15 (13) grupos hidroxilo protegidos,
- (14) grupos arilo C₂-C₁₄, que pueden ser grupos arilo C₆-C₁₄ que no contienen heteroátomos como átomos que constituyen el anillo, grupos heterocíclicos aromáticos C₂-C₉ o grupos policíclicos fusionados C₂-C₁₄, y los grupos heterocíclicos aromáticos C₂-C₉ puede ser grupos heteromonocíclicos C₂-C₆ de 5 a 7 miembros o grupos heterobicíclicos fusionados C₅-C₉ de 8 a 10 miembros que contienen de 1 a 3 átomos de oxígeno, átomos de nitrógeno o átomos de azufre solos o combinados, y
- 20 (15) grupos aril(C₂-C₁₄)oxi en donde los grupos arilo C₂-C₁₄ y los grupos ariloxi C₂-C₁₄ pueden estar sustituidos con uno o más
- (i) grupos alquilo C₁₋₆, cuyos grupos alquilo C₁-C₆ pueden ser lineales, ramificados o grupos cicloalquilo C₃-C₆, en donde los grupos alquilo C₁-C₆ pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno) o
- 25 (ii) uno o más átomos de halógeno, o
- (k) un grupo arilo C₂-C₁₄, que puede ser un grupo arilo C₆-C₁₄ que no contiene heteroátomos como átomos que constituyen el anillo, un grupo heterocíclico aromático C₂-C₉ o un grupo policíclico fusionado C₂-C₁₄, y un grupo heterocíclico aromático C₂-C₉ puede ser un grupo heteromonocíclico C₂-C₆ de 5 a 7 miembros o un grupo heterobicíclico fusionado C₅-C₉ de 8 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 átomos de oxígeno, átomos de nitrógeno o átomos de azufre, solos o combinados, en donde el grupo arilo C₂-C₁₄ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre
- 30 (1) grupos alquilo C₁-C₁₀, cuyo grupo alquilo C₁-C₁₀ puede ser lineal, ramificado o un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, en donde los grupos alquilo C₁-C₁₀ pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno,
- (2) grupos alquenilo C₂-C₆, cuyos grupos alquenilo C₂-C₆ pueden ser lineales, ramificados o grupos cicloalquenilo C₃-C₆,
- 35 (3) grupos alquinilo C₂-C₆,
- (4) grupos carboxilo,
- 40 (5) grupos nitro,
- (6) grupos ciano,
- (7) átomos de halógeno,
- (8) grupos alcoxi C₁-C₁₀, cuyo grupo alcoxi C₁-10 puede ser lineal, ramificado o un grupo cicloalcoxi C₃-C₁₀,
- 45 (9) grupos alquil(C₁-C₁₀)carbonilo, cuyos grupos alquil(C₁-C₁₀)carbonilo pueden ser lineales, ramificados o grupos cicloalquil(C₃-C₁₀)carbonilo,
- (10) grupos alquil(C₁-C₁₀)carboniloxi, cuyos grupos alquil(C₁-C₁₀)carboniloxi pueden ser lineales, ramificados o grupos cicloalquil(C₃-C₁₀)carboniloxi,
- 50 (11) grupos alcoxi(C₁-C₁₀)carbonilo, cuyos grupos alcoxi(C₁-C₁₀)carbonilo pueden ser lineales, ramificados o grupos cicloalcoxi(C₃-C₁₀)carbonilo,
- (12) grupos alquil(C₁-C₁₀)carbonilamino, cuyos grupos alquil(C₁-C₁₀)carbonilamino pueden ser lineales, ramificados o grupos cicloalquil(C₃-C₁₀)carbonilamino,
- (13) grupos amino,
- 55 (14) grupos mono- o di-alquil(C₁-C₁₀)amino, cuyos grupos monoalquil(C₁-C₁₀)amino pueden ser lineales, ramificados o grupos cicloalquil(C₃-C₁₀)amino, cuyos grupos di-alquil(C₁-C₁₀)amino pueden ser lineales, ramificados o grupos cicloalquil(C₃-C₁₀)amino,
- (15) grupos hidroxilo,
- (16) grupos hidroxilo protegidos,
- 60 (17) grupos arilo C₂-C₁₄, que puede ser un grupo arilo C₆-C₁₄ que no contiene heteroátomos como átomos que constituyen el anillo, un grupo heterocíclico aromático C₂-C₉ o un grupo policíclico fusionado C₂-C₁₄, y un grupo heterocíclico aromático C₂-C₉ puede ser un grupo heteromonocíclico C₂-C₆ de 5 a 7 miembros o un grupo heterobicíclico fusionado C₅-C₉ de 8 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 átomos de oxígeno, átomos de nitrógeno o átomos de azufre solos o combinados, y

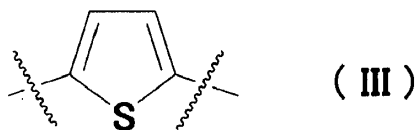
(18) grupos aril(C₂-C₁₄)oxi,

V¹ significa

- 5 (a) un átomo de hidrógeno,
 (b) un grupo hidroxilo,
 (c) un grupo hidroxilo protegido,
 (d) un grupo amino,
 (e) un grupo amino protegido,
 10 (f) un grupo tiol,
 (g) un grupo tiol protegido,
 (h) un grupo nitro,
 (i) un grupo ciano,
 (j) un átomo de halógeno,
 15 (k) un grupo carboxilo,
 (l) un grupo carbamoilo,
 (m) un grupo sulfamoilo,
 (n) un grupo sulfo,
 (o) un grupo formilo,
 20 (p) un grupo alquilo C₁-C₃, cuyo grupo alquilo C₁-C₃ puede ser lineal, ramificado o un grupo cicloalquilo C₃,
 (q) un grupo alcoxi C₁-C₃, en donde el grupo alquilo C₁-C₃ y el grupo alcoxi C₁-C₃ están sustituidos con uno o más átomos de halógeno,
 (r) un grupo alquilo C₁-C₁₀, cuyo grupo alquilo C₁-C₁₀ puede ser lineal, ramificado o un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀,
 25 (S) un grupo alqueno C₂-C₆, cuyo grupo alqueno C₂-C₆ puede ser lineal, ramificado o un grupo cicloalqueno C₃-C₆,
 (t) un grupo alqueno C₂-C₆,
 (u) un grupo alquil(C₁-C₁₀)carboniloxi, cuyo grupo alquil(C₁-C₁₀)carboniloxi puede ser lineal, ramificado o un grupo cicloalquil(C₃-C₁₀)carboniloxi,
 30 (v) un grupo alcoxi(C₁-C₁₀)carbonilo, cuyo grupo alcoxi(C₁-C₁₀)carbonilo puede ser lineal, ramificado o un grupo cicloalcoxi(C₃-10)carbonilo,
 (w) un grupo alcoxi C₁-C₁₀, cuyo grupo alcoxi C₁-10 puede ser lineal, ramificado o un grupo cicloalcoxi C₃-10,
 (x) un grupo alquil(C₁-C₁₀)carbonilo, cuyo grupo alquil(C₁-C₁₀)carbonilo puede ser lineal, ramificado o un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀,
 35 (y) un grupo alquil(C₁-C₁₀)carbonilamino, cuyo grupo alquil(C₁-C₁₀)carbonilamino puede ser lineal, ramificado o un grupo cicloalquil(C₃-C₁₀)carbonilamino,
 (z) un grupo mono- o di-alquil(C₁-C₁₀)amino, cuyo grupo monoalquil(C₁-C₁₀)amino puede ser lineal, ramificado o un grupo cicloalquil(C₃-C₁₀)amino, cuyo grupo di-alquil(C₁-C₁₀)amino puede ser lineal, ramificado o un grupo cicloalquil(C₃-C₁₀)amino,
 40 (aa) un grupo alquil(C₁-C₁₀)sulfonilo, cuyo grupo alquil(C₁-C₁₀)sulfonilo puede ser lineal, ramificado o un grupo cicloalquil(C₃-C₁₀)sulfonilo,
 (ab) un grupo alquil(C₁-C₁₀)aminosulfonilo, cuyo grupo alquil(C₁-C₁₀)aminosulfonilo puede ser lineal, ramificado, un grupo cicloalquil(C₃-C₁₀)sulfonilamino o un grupo di-alquil(C₁-C₁₀)aminosulfonilo,
 (ac) un grupo alquil(C₁-C₁₀)aminocarbonilo, cuyo grupo alquil(C₁-C₁₀)aminocarbonilo puede ser lineal, ramificado o un grupo cicloalquil(C₁-C₁₀)aminocarbonilo,
 45 (ad) un grupo alquil(C₁-C₁₀)sulfonilamino, cuyo grupo alquil(C₁-C₁₀)sulfonilamino puede ser lineal, ramificado o un grupo cicloalquil(C₃-C₁₀)sulfonilamino, o
 (ae) un grupo tioalquilo C₁-C₁₀, cuyo grupo tioalquilo C₁-C₁₀ puede ser lineal, ramificado o un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀,
 50 V³ es el mismo que V¹ y V¹ es el mismo que se ha definido anteriormente, y
 V⁵ es el mismo que V¹ y V¹ es el mismo que se ha definido anteriormente.

2. El método para expandir células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde

- 55 R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, en donde el grupo alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno,
 R², R³ y R⁶ son átomos de hidrógeno,
 R⁴ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆,
 60 Ar¹ está representado por la fórmula (III):



R⁷ es un grupo fenilo, donde el grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido con

- 5 (1) uno o más grupos alquilo C₁-C₁₀, en donde los grupos alquilo C₁-C₁₀ pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno,
 (2) uno o más átomos de halógeno,
 (3) uno o más grupos alcoxi C₁-C₁₀ o
 10 (4) uno o más grupos alcoxi C₁-C₃, en donde los grupos alcoxi C₁-C₃ están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno,

R⁵ es un grupo arilo C₂-C₁₄, en donde el grupo arilo C₂-C₁₄ está sustituido con -V⁵ y, cuando es un grupo arilo C₂-C₁₄ que contiene nitrógeno, puede ser uno de sus N-óxidos,

X es OH,

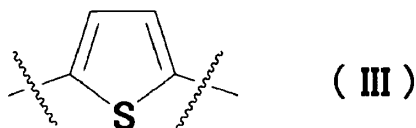
Y y Z son átomos de oxígeno,

V⁵ significa

- 20 (a) un átomo de hidrógeno,
 (b) un grupo hidroxilo,
 (c) un grupo hidroxilo protegido,
 (d) un grupo amino,
 (e) un grupo amino protegido,
 (f) un grupo tiol,
 25 (g) un grupo tiol protegido,
 (h) un grupo nitro,
 (i) un grupo ciano,
 (j) un átomo de halógeno,
 (k) un grupo carboxilo,
 30 (l) un grupo carbamoilo,
 (m) un grupo sulfamoilo,
 (n) un grupo sulfo,
 (o) un grupo formilo,
 (p) un grupo alquilo C₁-C₃,
 35 (q) un grupo alcoxi C₁-C₃, en donde el grupo alquilo C₁-C₃ y el grupo alcoxi C₁-C₃ están sustituidos con uno o más átomos de halógeno,
 (r) un grupo alquilo C₁-C₁₀,
 (s) un grupo alquenoilo C₂-C₆,
 (t) un grupo alquinoilo C₂-C₆,
 40 (u) un grupo alquil(C₁-C₁₀)carboniloxi,
 (v) un grupo alcoxi(C₁-C₁₀)carbonilo,
 (w) un grupo alcoxi C₁-C₁₀,
 (x) grupo alquil(C₁-C₁₀)carbonilo,
 (y) un grupo alquil(C₁-C₁₀)carbonilamino,
 45 (z) un grupo mono- o di-alquil(C₁-C₁₀)amino,
 (aa) un grupo alquil(C₁-C₁₀)sulfonilo,
 (ab) un grupo alquil(C₁-C₁₀)aminosulfonilo,
 (ac) un grupo alquil(C₁-C₁₀)aminocarbonilo,
 (ad) un grupo alquil(C₁-C₁₀)sulfonilamino o
 50 (ae) un grupo tioalquilo C₁-C₁₀.

3. El método para expandir células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas de acuerdo con la Reivindicación 2, en donde R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃, y

Ar¹ está representado por la fórmula (III).



4. El método para expandir células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas de acuerdo

con la Reivindicación 3, en donde

R⁵ es un grupo arilo C₂-C₁₄ en donde el grupo arilo C₂-C₁₄ está sustituido con

- 5 (1) uno o más átomos de hidrógeno,
 (2) uno o más grupos nitro,
 (3) uno o más grupos ciano,
 (4) uno o más átomos de halógeno,
 (5) uno o más grupos carboxilo,
 10 (6) uno o más grupos carbamoilo,
 (7) uno o más grupos sulfamoilo,
 (8) uno o más grupos sulfo,
 (9) uno o más grupos formilo,
 (10) uno o más grupos alquilo C₁-C₃,
 15 (11) uno o más grupos alcoxi C₁-C₃,
 en donde los grupos alquilo C₁-C₃ y los grupos alcoxi C₁-C₃ están sustituidos con uno o más átomos de halógeno,
 (12) uno o más grupos alquilo C₁-C₁₀,
 (13) uno o más grupo alquil(C₁-C₁₀)carboniloxi,
 20 (14) uno o más grupos alcoxi(C₁-C₁₀)carbonilo,
 (15) uno o más grupos alcoxi C₁-C₁₀,
 (16) uno o más grupos alquil(C₁-C₁₀)carbonilo,
 (17) uno o más grupos alquil(C₁-C₁₀)carbonilamino,
 (18) uno o más grupos mono- o di-alquil(C₁-C₁₀)amino,
 25 (19) uno o más grupos alquil(C₁-C₁₀)sulfonilo,
 (20) uno o más grupos alquil(C₁-C₁₀)aminosulfonilo,
 (21) uno o más grupos alquil(C₁-C₁₀)aminocarbonilo,
 (22) uno o más grupos alquil(C₁-C₁₀)sulfonilamino o
 (23) uno o más grupos tioalquilo C₁-C₁₀ y,
 30

cuando es un grupo arilo C₂-C₁₄ que contiene nitrógeno, puede ser uno de sus N-óxidos.

5. El método para expandir células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas de acuerdo con la Reivindicación 3, en donde

R⁵ es un grupo arilo C₂-C₁₄, en donde el grupo arilo C₂-C₁₄ está sustituido con

- 40 (1) uno o más átomos de hidrógeno,
 (2) uno o más grupos ciano,
 (3) uno o más átomos de halógeno,
 (4) uno o más grupos carbamoilo,
 (5) uno o más grupos sulfamoilo,
 45 (6) uno o más grupos alquil(C₁-C₃)sulfonilo,
 (7) uno o más grupos alquilo C₁-C₃,
 (8) uno o más grupos alcoxi C₁-C₃,
 en donde los grupos alquilo C₁-C₃ y los grupos alcoxi C₁-C₃ están sustituidos con uno o más átomos de halógeno
 (9) uno o más grupos alquilo C₁-C₃ o
 50 (10) uno o más grupos alcoxi C₁-C₃

y, cuando es un grupo arilo C₂-C₁₄ que contiene nitrógeno, puede ser uno de sus N-óxidos.

6. El método para expandir células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas de acuerdo con la reivindicación 3, en donde

R⁵ es un grupo arilo C₂-C₁₄, en donde el grupo arilo C₂-C₁₄ está sustituido con

- 60 (1) uno o más átomos de hidrógeno,
 (2) uno o más átomos de halógeno,
 (3) uno o más grupos carbamoilo,
 (4) uno o más grupos sulfamoilo,
 (5) uno o más grupos alquil(C₁-C₃)sulfonilo,
 (6) uno o más grupos alquilo C₁-C₃ o

(7) uno o más grupos alcoxi C₁-C₃

y, cuando es un grupo arilo C₂-C₁₄ que contiene nitrógeno, puede ser uno de sus N-óxidos.

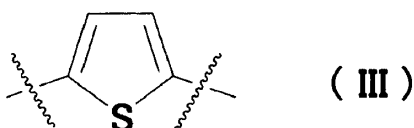
5 7. El método para expandir células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas de acuerdo con la reivindicación 1, en donde cada uno de R¹ y R⁴

es independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃,

10 R², R³ y R⁶

son átomos de hidrógeno,

15 Ar¹ está representado por la fórmula (III):

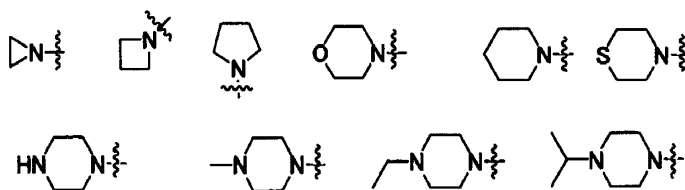


R⁷ es un grupo fenilo, donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con

- 20 (1) uno o más grupos alquilo C₁-C₁₀, en donde los grupos alquilo C₁-C₁₀ pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno,
 (2) uno o más átomos de halógeno,
 (3) uno o más grupos alcoxi C₁-C₁₀ o
 25 (4) uno o más grupos alcoxi C₁-C₃, en donde los grupos alcoxi C₁-C₃ están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno,

R⁵ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, en donde el grupo alquilo C₁-C₆ puede estar sustituido con

- 30 (1) uno o más grupos hidroxilo,
 (2) uno o más átomos de halógeno,
 (3) uno o más grupos alcoxi C₁-C₃,
 (4) uno o más grupos amino o dimetilo
 35 (5) uno o más de los siguientes grupos,



40 X es OH, y
 Y y Z
 son átomos de oxígeno.

45 8. El método para expandir células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde las células madre hematopoyéticas y/o las células progenitoras hematopoyéticas se obtienen de la médula ósea, el hígado, el bazo o sangre periférica o de cordón umbilical.

50 9. Un método para transferir un gen a células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas, que comprende cultivar las células madre hematopoyéticas y/o las células progenitoras hematopoyéticas ex vivo en presencia del compuesto de fórmula (I) como se define en el método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.

55 10. El método para transferir un gen a células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas de acuerdo con la reivindicación 9, en donde las células madre hematopoyéticas y/o las células progenitoras hematopoyéticas se obtienen de la médula ósea, el hígado, el bazo o sangre periférica o de cordón umbilical.

Fig. 1

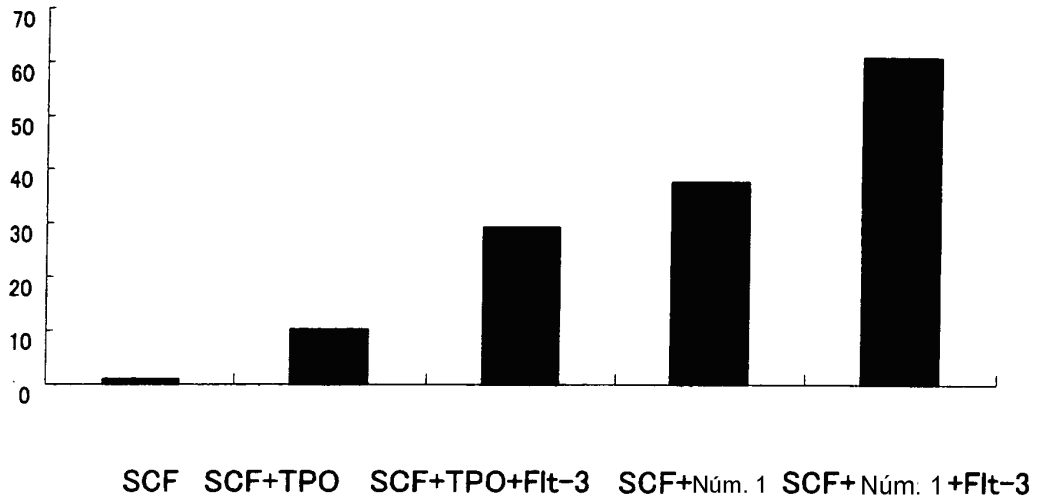


Fig. 2

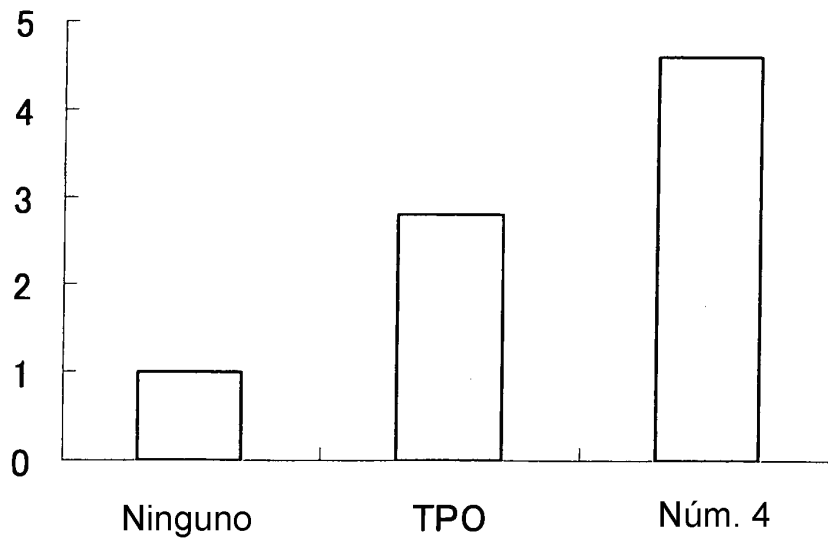


Fig. 3

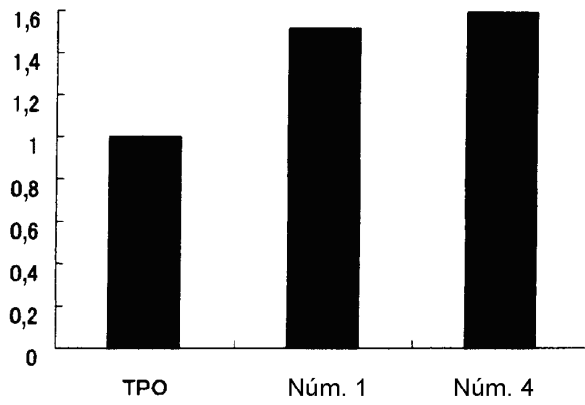


Fig. 4

