

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 736 728**

51 Int. Cl.:

C07D 473/34 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.10.2009** **PCT/US2009/062646**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.05.2010** **WO10059401**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.10.2009** **E 09748626 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2019** **EP 2350078**

54 Título: **Compuestos que expanden células madre hematopoyéticas**

30 Prioridad:

30.10.2008 US 109821 P

15.09.2009 US 242765 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.01.2020

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (50.0%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel, CH y

THE SCRIPPS RESEARCH INSTITUTE (50.0%)

72 Inventor/es:

BOITANO, ANTHONY;

COOKE, MICHAEL;

PAN, SHIFENG;

SCHULTZ, PETER G.;

TELLEW, JOHN;

WAN, YONGQIN y

WANG, XING

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 736 728 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos que expanden células madre hematopoyéticas

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de la prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de EE. UU. Número 61/109 821, presentada el 30 de octubre de 2008 y la Solicitud de Patente Provisional de EE. UU. Número 61/242 765, presentada el 15 de septiembre de 2009.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos y composiciones para expandir el número de células CD34+ para el trasplante. La invención se refiere además a una población de células que comprende células madre hematopoyéticas expandidas (HSC) y a su uso en un trasplante autólogo o alogénico para el tratamiento de pacientes con enfermedades inmunodeficientes y autoinmunitarias heredadas y diversos trastornos hematopoyéticos con el fin de reconstituir los linajes celulares hematopoyéticos y la defensa del sistema inmunitario.

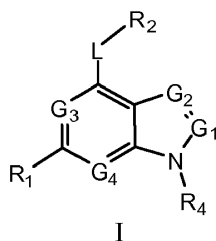
Antecedentes

Las células madre hematopoyéticas (HSC) son capaces de regenerar todos los productos sanguíneos a lo largo de la vida de un individuo, lo que equilibra la autorrenovación con la diferenciación de la progenie. Las células madre hematopoyéticas tienen potencial terapéutico como resultado de su capacidad para restablecer las células sanguíneas e inmunitarias en receptores de trasplantes. Además, las HSC tiene el potencial de generar células para otros tejidos tales como cerebro, músculo e hígado. Los métodos de trasplante de médula ósea autólogos y alogénicos humanos se utilizan actualmente como terapias para leucemia, linfoma y otras enfermedades mortales. Para estos procedimientos, se debe aislar un gran número de células madre con el fin de garantizar que hay suficientes HSC para el injerto. El número de HSC disponibles para el tratamiento es una limitación clínica.

La presente invención se refiere a compuestos y composiciones para expandir las poblaciones de células madre hematopoyéticas y a sus usos.

Compendio de la invención

La presente invención proporciona compuestos, composiciones, métodos, kits, composiciones para el uso y poblaciones celulares tal como se exponen en las reivindicaciones adjuntas. De forma más general, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula I:



en el cual:

G₁ se selecciona entre N y CR₃;

G₂, G₃ y G₄ se seleccionan independientemente entre CH y N; con la condición de que al menos 1 de G₃ y G₄ sea N; con la condición de que G₁ y G₂ no sean ambos N;

L se selecciona entre -NR_{5a}(CH₂)₀₋₃- (0-3 en la presente se refiere a 0, 1, 2 o 3), -NR_{5a}CH(C(O)OCH₃)CH₂-, -NR_{5a}(CH₂)₂NR_{5b}-, -NR_{5a}(CH₂)₂S-, -NR_{5a}CH₂CH(CH₃)CH₂-, -NR_{5a}CH₂CH(OH)- y -NR_{5a}CH(CH₃)CH₂-; donde R_{5a} y R_{5b} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

R₁ se selecciona entre hidrógeno, fenilo, tiofenilo, furanilo, 1H-benzoimidazolilo, isoquinolinilo, 1H-imidazopiridinilo, benzotiofenilo, pirimidinilo, 1H-pirazolilo, piridinilo, 1H-imidazolilo, pirrolidinilo, pirazinilo, piridazinilo, 1H-pirrolilo y tiazolilo; donde dicho fenilo, tiofenilo, furanilo, 1H-benzoimidazolilo, isoquinolinilo, 1H-imidazopiridinilo, benzotiofenilo, pirimidinilo, 1H-pirazolilo, piridinilo, 1H-imidazolilo, pirrolidinilo, pirazinilo, piridazinilo, 1H-pirrolilo o tiazolilo de R₁ puede estar sustituido opcionalmente con de 1 a 3 radicales seleccionados independientemente entre ciano, hidroxilo, alquilo

C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halo, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, alcoxi C₁₋₄ sustituido con halo, hidroxilo, amino, -C(O)R_{8a}, -S(O)₀₋₂R_{8a}, -C(O)OR_{8a} y -C(O)NR_{8a}R_{8b}; donde R_{8a} y R_{8b} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄; con la condición de que R₁ y R₃ no sean ambos hidrógeno;

R₂ se selecciona entre -S(O)₂NR_{6a}R_{6b}, -NR_{6a}C(O)R_{6b}, -NR_{6a}C(O)NR_{6b}R_{6c}, fenilo, 1*H*-pirrolopiridin-3-ilo, 1*H*-indolilo, tiofenilo, piridinilo, 1*H*-1,2,4-triazolilo, 2-oxoimidazolidinilo, 1*H*-pirazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzoimidazolilo y 1*H*-indazolilo; donde R_{6a}, R_{6b} y R_{6c} se seleccionan independientemente entre alquilo C₁₋₄; donde dicho fenilo, 1*H*-pirrolopiridin-3-ilo, 1*H*-indolilo, tiofenilo, piridinilo, 1*H*-1,2,4-triazolilo, 2-oxoimidazolidinilo, 1*H*-pirazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzoimidazolilo o 1*H*-indazolilo de R₂ se sustituye opcionalmente con de 1 a 3 radicales seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, metilo, metoxi, amino, -O(CH₂)_nNR_{7a}R_{7b}, -S(O)₂NR_{7a}R_{7b}, -OS(O)₂NR_{7a}R_{7b} y -NR_{7a}S(O)₂R_{7b}; donde R_{7a} y R_{7b} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

R₃ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y bifenilo; y

R₄ se selecciona entre alquilo C₁₋₁₀, prop-1-en-2-ilo, ciclohexilo, ciclopropilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo, oxetan-3-ilo, benzhidrido, tetrahidro-2*H*-piran-3-ilo, tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo, fenilo, tetrahidrofuran-3-ilo, bencilo, (4-pentilfenil)(fenil)metilo y 1-(1-(2-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecan-14-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etilo; donde dicho alquilo, ciclopropilo, ciclohexilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo, oxetan-3-ilo, oxetan-2-ilo, benzhidrido, tetrahidro-2*H*-piran-2-ilo, tetrahidro-2*H*-piran-3-ilo, tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo, fenilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, bencilo, (4-pentilfenil)(fenil)metilo o 1-(1-(2-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecan-14-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etilo se puede sustituir opcionalmente con de 1 a 3 radicales seleccionados independientemente entre hidroxilo, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ sustituido con halo; o los derivados *N*-óxido, derivados profármaco, derivados protegidos, isómeros individuales y mezcla de isómeros de estos, o las sales (preferentemente las sales farmacéuticamente aceptables) y los solvatos (p. ej., hidratos) de dichos compuestos.

Breve descripción de los dibujos

La Fig 1 divulga el patrón de PXRD de la modificación A en forma sólida del 4-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-isopropil-9*H*-purin-6-ilamino)etilfenol.

Las Figs. 2 a 12 divulgan los patrones de PXRD de las formas sólidas de las sales del 4-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-isopropil-9*H*-purin-6-ilamino)etilfenol, respectivamente, las sales de nitrato, mesilato, tosilato, clorhidrato, sulfato, besilato, esilato, bromhidrato, orotato, fumarato y napadisilato.

La Fig. 13 divulga el patrón de DSC de la forma amorfa del 4-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-isopropil-9*H*-purin-6-ilamino)etilfenol.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

Un "alquilo" como grupo y como elemento estructural de otros grupos, por ejemplo, alquilo sustituido con halo y alcoxi, puede ser de cadena lineal o ramificado. Por ejemplo, un alquilo incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *t*-butilo, etc. El término alcoxi C₁₋₄ incluye metoxi, etoxi y similares. Un alquilo sustituido con halo incluye trifluorometilo, pentafluoroetilo y similares.

El término «arilo» se refiere a un conjunto anular aromático monocíclico o bicíclico fusionado que contiene de seis a diez átomos de carbono anulares. Por ejemplo, un arilo puede ser fenilo o naftilo, preferentemente fenilo. El término «arileno» se refiere a un radical divalente derivado de un grupo arilo.

El término "heteroarilo" es tal como se ha definido para arilo, donde uno o más de los miembros anulares son un heteroátomo o resto seleccionado entre -O-, -N=, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O)- o -S(O)₂-, donde R es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o un grupo protector de nitrógeno. Por ejemplo, heteroarilo incluye piridilo, indolilo, indazolilo, quinoxalinilo, quinolinilo, benzofuranilo, benzopirano, benzotiofuranilo, benzo[1,3]dioxol, imidazolilo, benzoimidazolilo, pirimidinilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, tienilo, etc.

El término "cicloalquilo" se refiere a un conjunto anular monocíclico, bicíclico fusionado o policíclico con un puente, saturado o parcialmente saturado, que contiene el número de átomos de carbono indicado. Por ejemplo, el término cicloalquilo C₃₋₁₀ incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc. El término "heterocicloalquilo" se refiere a cicloalquilo, tal como se ha definido en esta solicitud, siempre que uno o más de los carbonos anulares indicados se reemplacen por un resto seleccionado entre -O-, -N=, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O)- o -S(O)₂-, donde R sea hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o un grupo protector de nitrógeno. Por ejemplo, el término heterocicloalquilo C₃₋₈ tal como se utiliza en esta solicitud para describir los compuestos de la divulgación incluye morfolino, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidinilona, 2-oxopirrolidin-1-ilo, 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-ilo, etc.

El término "halógeno" (o "halo") representa preferentemente cloro o fluoro, pero también puede ser bromo o yodo.

La expresión "células madre hematopoyéticas" (HSC), tal como se utiliza en la presente, se refiere a células sanguíneas inmaduras que tienen la capacidad para autorregenerarse y para diferenciarse en células sanguíneas más maduras que comprenden granulocitos (p. ej., promielocitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos), eritrocitos (p. ej., reticulocitos, eritrocitos), trombocitos (p. ej., megacarioblastos, megacariocitos que producen plaquetas, plaquetas) y monocitos (p. ej., monocitos, macrófagos). Las HSC se describen indistintamente como células madre a lo largo de toda la memoria descriptiva. Se tiene constancia en la técnica de que dichas células pueden incluir o no células CD34⁺. Las células CD34⁺ son células inmaduras que expresan el marcador de la superficie celular CD34. Se cree que las células CD34⁺ incluyen una subpoblación de células con las propiedades de las células madre definidas anteriormente. Es bien sabido en la técnica que las HSC incluyen células madre pluripotentes, células madre multipotentes (p. ej., una célula madre linfóide) y/o células madre destinadas a linajes hematopoyéticos específicos. Las células madre destinadas a linajes hematopoyéticos específicos pueden ser de linaje de linfocitos T, linaje de linfocitos B, linaje de células dendríticas, linaje de células de Langerhans y/o linaje celular de macrófagos histoespecíficos. Además, las HSC también se refieren a HSC a largo plazo (LT-HSC) y a corto plazo (ST-HSC). Las ST-HSC son más activas y más proliferativas que las LT-HSC. Sin embargo, las LT-HSC tienen una autorrenovación ilimitada (es decir, sobreviven durante toda la edad adulta), mientras que las ST-HSC tienen una autorrenovación limitada (es decir, sobreviven durante solamente un periodo limitado de tiempo). Cualquiera de estas HSC se puede utilizar en cualquiera de los métodos descritos en la presente. Opcionalmente, las ST-HSC son útiles porque son muy proliferativas y, por tanto, aumentan rápidamente el número de HSC y su progenie. Las células madre hematopoyéticas se obtienen opcionalmente a partir de productos sanguíneos. Un producto sanguíneo incluye un producto obtenido del cuerpo o de un órgano del cuerpo que contiene células de origen hematopoyético. Dichas fuentes incluyen médula ósea no fraccionada, cordón umbilical, sangre periférica, hígado, timo, linfa y bazo. Todos los productos sanguíneos brutos o no fraccionados mencionados anteriormente se pueden enriquecer en células que tengan características de células madre hematopoyéticas de maneras conocidas por los expertos en la técnica.

Los términos «tratar», «que trata» y «tratamiento» se refieren a un método para aliviar o remitir una enfermedad y/o los síntomas que la acompañan.

El término «expansión» en el contexto de las células se refiere a un aumento en el número de un tipo de célula característico, o tipos de célula, a partir de una población celular inicial de células, que pueden ser o no idénticas. Las células iniciales utilizadas para la expansión pueden no ser iguales a las células generadas a partir de la expansión.

La expresión «población celular» se refiere a células eucariotas de mamífero, preferentemente humano, aisladas a partir de fuentes biológicas, por ejemplo, producto sanguíneo o tejidos y procedentes de más de una célula.

El término «enriquecido», cuando se utiliza en el contexto de población celular se refiere a una población celular seleccionada basándose en la presencia de uno o más marcadores, por ejemplo, CD34⁺.

La expresión «células CD34⁺» se refiere a células que expresan en su superficie el marcador CD34. Las células CD34⁺ se pueden detectar y contar utilizando, por ejemplo, citometría de flujo y anticuerpos anti-CD34 marcados con fluorescencia.

La expresión «enriquecido en células CD34⁺» se refiere a que una población celular se ha seleccionado basándose en la presencia del marcador CD34. Por consiguiente, el porcentaje de células CD34⁺ en la población celular después del método de selección es superior al porcentaje de células CD34⁺ en la población celular inicial antes del paso de selección basado en marcadores CD34. Por ejemplo, las células CD34⁺ pueden representar al menos un 50%, 60%, 70%, 80% o al menos un 90% de las células en una población celular enriquecida en células CD34⁺.

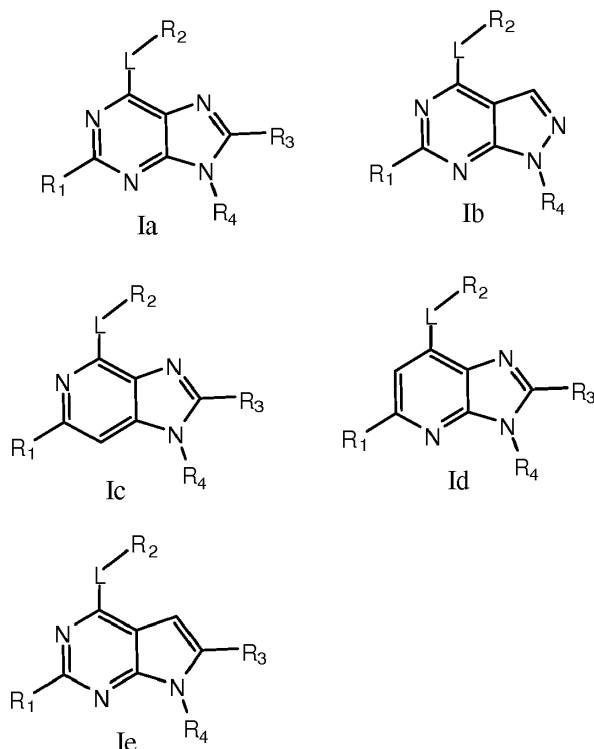
La expresión «unidad sanguínea de cordón» se refiere a la sangre recogida del cordón umbilical de un único nacimiento.

Descripción de los ejemplos y realizaciones preferidos

La presente divulgación se refiere a métodos y composiciones para expandir poblaciones de HSC utilizando un agente capaz de reducir la actividad y/o la expresión de receptor de hidrocarburos arílicos y/o un efector posterior de la vía del receptor de hidrocarburos arílicos. En los ejemplos de la presente divulgación que son realizaciones de la presente invención, la composición es tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

En un ejemplo, dicho agente capaz de reducir la actividad y/o la expresión de receptor de hidrocarburos arílicos es un compuesto de Fórmula I.

En un ejemplo, en referencia a los compuestos de Fórmula I, son compuestos seleccionados entre las Fórmulas Ia, Ib, Ic, Id y Ie.



5 en los cuales:

L se selecciona entre $-\text{NR}_{5a}(\text{CH}_2)_{0-3}-$, $-\text{NR}_{5a}\text{CH}(\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{NR}_{5a}(\text{CH}_2)_2\text{NR}_{5b}-$, $-\text{NR}_{5a}(\text{CH}_2)_2\text{S}-$, $-\text{NR}_{5a}\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{NR}_{5a}\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$ y $-\text{NR}_{5a}\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$; donde R_{5a} y R_{5b} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; donde el lado derecho del resto L tal como se muestra está unido a R_2 , por ejemplo: $-\text{NR}_{5a}(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{R}_2$, $-\text{NR}_{5a}\text{CH}(\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3)\text{CH}_2-\text{R}_2$, $-\text{NR}_{5a}(\text{CH}_2)_2\text{NR}_{5b}-\text{R}_2$, $-\text{NR}_{5a}(\text{CH}_2)_2\text{S}-\text{R}_2$, $-\text{NR}_{5a}\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-\text{R}_2$, $-\text{NR}_{5a}\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{R}_2$ y $-\text{NR}_{5a}\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-\text{R}_2$.

R_1 se selecciona entre hidrógeno, fenilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, furan-3-ilo, 1*H*-benzo[d]imidazol-1-ilo, isoquinolin-4-ilo, 1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-1-ilo, benzo[b]tiofen-3-ilo, pirimidin-5-ilo, 1*H*-pirazol-4-ilo, piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, 1*H*-imidazol-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirazin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridazin-4-ilo, 1*H*-pirrol-2-ilo y tiazol-5-ilo;

donde dicho fenilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, furan-3-ilo, 1*H*-benzo[d]imidazol-1-ilo, isoquinolin-4-ilo, 1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-1-ilo, benzo[b]tiofen-3-ilo, pirimidin-5-ilo, piridini-2-ilo, piridin-4-ilo, 1*H*-imidazol-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirazin-2-ilo, piridini-3-ilo, piridazin-4-ilo, 1*H*-pirrol-2-ilo o tiazol-5-ilo de R_1 se puede sustituir opcionalmente con de 1 a 3 radicales seleccionados independientemente entre ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}_{8a}$ y $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{8a}$; donde R_{8a} y R_{8b} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; con la condición de que R_1 y R_3 no sean ambos hidrógeno;

R_2 se selecciona entre $-\text{NR}_{6a}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{6b}\text{R}_{6c}$, fenilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-ilo, 1*H*-indol-3-ilo, tiofen-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1*H*-1,2,4-triazol-5-ilo, 2-oxoimidazolidin-1-ilo, 1*H*-pirazol-3-ilo, 1*H*-pirazol-4-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-5-ilo y 1*H*-indazol-3-ilo; donde R_{6a} , R_{6b} y R_{6c} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; donde dicho fenilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-ilo, 1*H*-indol-3-ilo, tiofen-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1*H*-1,2,4-triazol-5-ilo, 2-oxoimidazolidin-1-ilo, 1*H*-pirazol-3-ilo, 1*H*-pirazol-4-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-5-ilo o 1*H*-indazol-3-ilo de R_2 está sustituido opcionalmente con de 1 a 3 radicales seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, metoxi, amino, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}_{7a}\text{R}_{7b}$ y $-\text{NR}_{7a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{7b}$; donde R_{7a} y R_{7b} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

R_3 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} y bifenilo; y

R_4 se selecciona entre isopropilo, metilo, etilo, prop-1-en-2-ilo, isobutilo, ciclohexilo, sec-butilo, (*S*)-sec-butilo, (*R*)-sec-butilo, 1-hidroxipropan-2-ilo, (*S*)-1-hidroxipropan-2-ilo, (*R*)-1-hidroxipropan-2-ilo, nonan-2-ilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo, oxetan-3-ilo, oxetan-2-ilo, benzhidrido, tetrahidro-2*H*-piran-2-ilo, fenilo, tetrahidrofuran-3-ilo y bencilo; donde dicho ciclohexilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo, oxetan-3-ilo, oxetan-2-ilo, benzhidrido, tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo, fenilo, tetrahidrofuran-3-ilo o bencilo se puede sustituir opcionalmente con de 1 a 3 radicales seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} sustituido con halo.

En otro ejemplo, L se selecciona entre $-\text{NR}_{5a}(\text{CH}_2)_{0-3}-$, $-\text{NR}_{5a}\text{CH}(\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{NR}_{5a}(\text{CH}_2)_2\text{NR}_{5b}-$, $-\text{NR}_{5a}(\text{CH}_2)_2\text{S}-$, $-\text{NR}_{5a}\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{NR}_{5a}\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ y $-\text{NR}_{5a}\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$; donde R_{5a} y R_{5b} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo; y R_1 se selecciona entre hidrógeno, fenilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, furan-3-ilo, 1*H*-benzo[d]imidazol-1-ilo, isoquinolin-4-ilo, 1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-1-ilo, benzo[*b*]tiofen-3-ilo, pirimidin-5-ilo, 1*H*-pirazol-4-ilo, piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, 1*H*-imidazol-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirazin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridazin-4-ilo, 1*H*-pirrol-2-ilo y tiazol-5-ilo; donde dicho fenilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, furan-3-ilo, 1*H*-benzo[d]imidazol-1-ilo, isoquinolin-4-ilo, 1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-1-ilo, benzo[*b*]tiofen-3-ilo, pirimidin-5-ilo, piridini-2-ilo, piridin-4-ilo, 1*H*-imidazol-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirazin-2-ilo, piridini-3-ilo, piridazin-4-ilo, 1*H*-pirrol-2-ilo o tiazol-5-ilo de R_1 se puede sustituir opcionalmente con de 1 a 3 radicales seleccionados independientemente entre ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}_{8a}$ y $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{8a}$; donde R_{8a} y R_{8b} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; con la condición de que R_1 y R_3 no sean ambos hidrógeno.

En otro ejemplo, cuando L es $-\text{NR}_{5a}(\text{CH}_2)_{0-3}$, es preferiblemente $-\text{NR}_{5a}(\text{CH}_2)_{1-3}$ (donde 1-3 en la presente 1, 2 o 3).

En otro ejemplo, R_2 se selecciona entre urea, fenilo, 1*H*-indol-2-ilo, 1*H*-indol-3-ilo, tiofen-3-ilo, piperidin-1-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1*H*-1,2,4-triazol-3-ilo, 1*H*-1,2,4-triazol-5-ilo, 2-oxoimidazolidin-1-ilo, 1*H*-pirazol-3-ilo, 1*H*-pirazol-4-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-5-ilo, 1*H*-benzo[d]imidazol-5-ilo y 1*H*-imidazol-4-ilo; donde dicho fenilo, 1*H*-indol-2-ilo, 1*H*-indol-3-ilo, tiofen-3-ilo, piperidin-1-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1*H*-1,2,4-triazol-3-ilo, 1*H*-1,2,4-triazol-5-ilo, 2-oxoimidazolidin-1-ilo, 1*H*-pirazol-3-ilo, 1*H*-pirazol-4-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-5-ilo o 1*H*-benzo[d]imidazol-5-ilo de R_2 está sustituido opcionalmente con hidroxilo, metoxilo, metilo, halo, amino y aminosulfonilo.

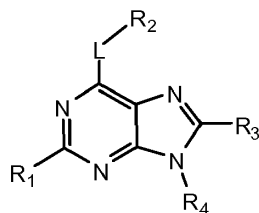
En otro ejemplo, R_3 se selecciona entre hidrógeno, metilo y bifenilo, y R_4 se selecciona entre isopropilo, metilo, etilo, prop-1-en-2-ilo, isobutilo, ciclohexilo, sec-butilo, (*S*)-sec-butilo, (*R*)-sec-butilo, 1-hidroxipropan-2-ilo, (*S*)-1-hidroxipropan-2-ilo, (*R*)-1-hidroxipropan-2-ilo, nonan-2-ilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo, oxetan-3-ilo, oxetan-2-ilo, benzhidrido, tetrahidro-2*H*-piran-2-ilo, fenilo, tetrahidrofuran-3-ilo y bencilo; donde dicho ciclohexilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo, oxetan-3-ilo, oxetan-2-ilo, benzhidrido, tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo, fenilo, tetrahidrofuran-3-ilo o bencilo se puede sustituir opcionalmente con de 1 a 3 radicales seleccionados independientemente entre metilo y trifluorometilo.

En otro ejemplo son compuestos seleccionados entre: 4-(2-(2-(benzo[*b*]tiofen-3-il)-9-isopropil-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(2-(benzo[*b*]tiofen-3-il)-9-sec-butil-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(9-benzhidril-2-(benzo[*b*]tiofen-3-il)-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(2-(benzo[*b*]tiofen-3-il)-9-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(9-isopropil-2-(tiofen-2-il)-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(2-(benzo[*b*]tiofen-3-il)-9-(4-(trifluorometil)bencil)-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(2-(benzo[*b*]tiofen-3-il)-9-isobutil-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(2-(benzo[*b*]tiofen-3-il)-9-metil-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(2-(benzo[*b*]tiofen-3-il)-9-(4-metilbencil)-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; N-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-(benzo[*b*]tiofen-3-il)-9-isopropil-9*H*-purin-6-amina; 2-(benzo[*b*]tiofen-3-il)-9-isopropil-N-(2-(tiofen-3-il)etil)-9*H*-purin-6-amina; 3-(2-(2-(benzo[*b*]tiofen-3-il)-9-isopropil-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; 2-(benzo[*b*]tiofen-3-il)-N-(4-fluorofenil)-9-isopropil-9*H*-purin-6-amina; N-(4-aminofenil)-2-(benzo[*b*]tiofen-3-il)-9-isopropil-9*H*-purin-6-amina; 4-(2-(9-isopropil-2-(pirimidin-5-il)-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(9-isopropil-2-fenil-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(9-isopropil-2-(tiofen-3-il)-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(2-(furan-3-il)-9-isopropil-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; 2-(benzo[*b*]tiofen-3-il)-N-(4-fluorofenil)-9-fenil-9*H*-purin-6-amina; N-bencil-8-(bifenil-4-il)-9-isopropil-9*H*-purin-6-amina; 4-(2-(2-(benzo[*b*]tiofen-3-il)-9-(nonan-2-il)-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; N-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-(benzo[*b*]tiofen-3-il)-9-sec-butil-9*H*-purin-6-amina; 5-((3*aS*,4*S*,6*aR*)-2-oxohexahidro-1*H*-tieno[3,4-*d*]imidazol-4-il)pentanoato de 3-(2-(2-(benzo[*b*]tiofen-3-il)-9-isopropil-9*H*-purin-6-ilamino)etil)-1*H*-indol-5-ilo; N-(2-(2-(2-(4-(1-(2-(benzo[*b*]tiofen-3-il)-6-(4-hidroxifenetilamino)-9*H*-purin-9-il)etil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etoxi)etoxi)etoxi)etil)acetamida; 4-(2-(9-isopropil-2-(piridin-4-il)-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; 5-(6-(4-hidroxifenetilamino)-9-isopropil-9*H*-purin-2-il)nicotinato de etilo; 5-(6-(4-hidroxifenetilamino)-9-isopropil-9*H*-purin-2-il)nicotinato de etilo; 4-(2-(2-(6-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(9-isopropil-2-(4-metilpiridin-3-il)-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; 5-(6-(4-hidroxifenetilamino)-9-isopropil-9*H*-purin-2-il)nicotinonitrilo; 4-(2-(9-isopropil-2-(pirrolidin-1-il)-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(2-(1*H*-imidazol-1-il)-9-isopropil-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(9-isopropil-2-(piridazin-4-il)-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(9-isopropil-2-(pirazin-2-il)-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(9-isopropil-2-(piridin-2-il)-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(9-isopropil-2-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(9-isopropil-2-(5-metilpiridin-3-il)-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(2-(4-cloropiridin-3-il)-9-isopropil-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(9-isopropil-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9*H*-purin-6-ilamino)etil)-2-methoxyfenol; 4-(2-(9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9*H*-purin-6-ilamino)etil)-2-metoxifenol; N-[2-(6-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]-9-(propan-2-il)-2-(piridin-3-il)-9*H*-purin-6-amina; N-[2-(5-metil-1*H*-indol-3-il)etil]-9-(propan-2-il)-2-(piridin-3-il)-9*H*-purin-6-amina; 1-(2-[[9-(propan-2-il)-2-(piridin-3-il)-9*H*-purin-6-il]amino]etil)imidazolidin-2-ona; N-(2-[[9-(propan-2-il)-2-(piridin-3-il)-9*H*-purin-6-il]amino]etil)piridin-2-amina; 9-(propan-2-il)-N-[3-(1*H*-pirazol-4-il)propil]-2-(piridin-3-il)-9*H*-purin-6-amina; N-[2-[[3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfanil]etil]-9-(propan-2-il)-2-(piridin-3-il)-9*H*-purin-6-amina; 1-(2-[[2-(1-benzotiofen-3-il)-9-(propan-2-il)-9*H*-purin-6-il]amino]etil)imidazolidin-2-ona; N-[2-(5-amino-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)etil]-2-(1-benzotiofen-3-il)-9-(propan-2-il)-9*H*-purin-6-amina; N-(2-[[2-(1-benzotiofen-3-il)-9-(propan-2-il)-9*H*-purin-6-il]amino]etil)piridin-2-amina; 2-(1-benzotiofen-3-il)-9-(propan-2-il)-N-[3-(1*H*-pirazol-4-il)propil]-9*H*-purin-6-amina; 2-(1-benzotiofen-3-il)-N-[3-(5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)propil]-9-(propan-2-il)-9*H*-purin-6-amina; (2-[[2-(1-benzotiofen-3-il)-9-(propan-2-il)-9*H*-purin-6-il]amino]etil)urea; 5-

({(2-(1-benzotiofen-3-il)-9-(propan-2-il)-9H-purin-6-il)amino}metil)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona; N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-9-(propan-2-il)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-amina; N-(4-(2-(9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenil)metanosulfonamida; 4-(2-(2-(piridin-3-il)-9-(tetrahidrofuran-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)propil)fenol; 4-(2-(9-(oxetan-3-il)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; 5-(6-(4-hidroxifenetilamino)-9-isopropil-9H-purin-2-il)-N-metilnicotinamida; 4-(2-(9-(1-hidroxiopropan-2-il)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenil sulfamate; 4-(2-(2-(2-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(9-isopropil-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(9-isopropil-2-(tiazol-5-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(2-(2,4-dimetil-1H-imidazol-1-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(9-isopropil-2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; 5-(9-sec-butil-6-(4-hidroxi-3-metilfenetilamino)-9H-purin-2-il)nicotinonitrilo; N-(2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)etil)-9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-amina; 9-isopropil-N-(2-(5-metil-1H-pirazol-3-il)etil)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-amina; 4-(2-(2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-(oxetan-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(2-(5-cloropiridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(9-isopropil-2-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; 5-(6-(2-(1H-indol-3-il)etilamino)-9-sec-butil-9H-purin-2-il)nicotinonitrilo; N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-9-sec-butil-2-(5-metilpiridin-3-il)-9H-purin-6-amina; (R)-N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-9-sec-butil-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9H-purin-6-amina; (S)-N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-9-sec-butil-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9H-purin-6-amina; N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-9-sec-butil-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9H-purin-6-amina; (R)-N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-9-sec-butil-2-(5-metilpiridin-3-il)-9H-purin-6-amina; (S)-N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-9-sec-butil-2-(5-metilpiridin-3-il)-9H-purin-6-amina; 5-(6-(4-hidroxifenetilamino)-9-(oxetan-3-il)-9H-purin-2-il)nicotinonitrilo; 4-(2-(6-(5-fluoropiridin-3-il)-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(6-(benzo[b]tiofen-3-il)-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)etil)fenol; (R)-4-(2-(2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-(tetrahidrofuran-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)-3-metilfenol; 5-(6-(4-hidroxifenetilamino)-9-isopropil-9H-purin-2-il)picolinonitrilo; 3-(6-(4-hidroxifenetilamino)-9-isopropil-9H-purin-2-il)isonicotinonitrilo; 4-(2-(2-(5-fluoropiridin-3-il)-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)etil)fenol; 3-(6-(4-hidroxifenetilamino)-9-isopropil-9H-purin-2-il)picolinonitrilo; 4-(2-(9-isopropil-2-(6-metilpiridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(9-isopropil-2-(isoquinolin-4-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; 2-cloro-4-(2-(9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; 3-fluoro-4-(2-(9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-amina; N-(2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-amina; 4-(2-(9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)-2-metilfenol; 4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-(oxetan-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; (S)-4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-(tetrahidrofuran-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; (R)-4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-(tetrahidrofuran-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; 2-(6-(2-(1H-indol-3-il)etilamino)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9H-purin-9-il)propan-1-ol; (R)-2-(6-(2-(1H-indol-3-il)etilamino)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9H-purin-9-il)propan-1-ol; (S)-2-(6-(2-(1H-indol-3-il)etilamino)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9H-purin-9-il)propan-1-ol; (R)-N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-(tetrahidrofuran-3-il)-9H-purin-6-amina; 4-(2-(2-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(2-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(6-(5-fluoropiridin-3-il)-1-isopropil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(2-(4,5-dimetil-1H-imidazol-1-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; 2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-N-(2-(piridin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina; 4-(2-(2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)-1-hidroxi-etil)fenol; 2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-N-(2-(6-methoxy-1H-indol-3-il)etil)-9H-purin-6-amina; N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-amina; 2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-N-(2-(5-methoxy-1H-indol-3-il)etil)-9H-purin-6-amina; N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-(prop-1-en-2-il)-9H-purin-6-amina; 5-(2-(2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)piridin-2-ol; N-(2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)etil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-amina; N-(2-(6-(2-(dietilamino)ethoxy)-1H-indol-3-il)etil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-amina; 4-(2-(5-(5-fluoropiridin-3-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilamino)etil)fenol; N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-9-sec-butil-2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-9H-purin-6-amina; 4-(2-(2-(2-etil-1H-imidazol-1-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(9-isopropil-2-(propil-1H-imidazol-1-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; 3-(2-(2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)-1H-indol-6-ol; N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-9-isopropil-2-(5-metilpiridin-3-il)-9H-purin-6-amina; N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-9-isopropil-2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-9H-purin-6-amina; 2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-N-(2-(7-metil-1H-indol-3-il)etil)-9H-purin-6-amina; N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-(oxetan-3-il)-9H-purin-6-amina; N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-2-(5-metilpiridin-3-il)-9-(oxetan-3-il)-9H-purin-6-amina; N-(2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-amina; 2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-N-(2-(6-metil-1H-indol-3-il)etil)-9H-purin-6-amina; 2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-N-(2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil)-9H-purin-6-amina; N-(2-(4-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-amina; N-(2-(7-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-amina; 2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-N-(2-(4-metil-1H-indol-3-il)etil)-9H-purin-6-amina; 4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)etil)fenol; 9-isopropil-2-(piridin-3-il)-N-(2-(piridin-4-il)etil)-9H-purin-6-amina; N-(2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)etil)-9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-amina; 4-(2-(2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-(1-hidroxiopropan-2-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)-2-metilfenol; 4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-ciclohexil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(9-isopropil-2-(tiofen-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; y 1-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-6-(4-hidroxifenetilamino)-9H-purin-9-il)etil)pirrolidin-2-ona. Los compuestos de Fórmula I se detallan en los Ejemplos y en la Tabla I, más adelante.

En otro ejemplo son compuestos de Fórmula Ia:

en los cuales:



- 5 L se selecciona entre $-\text{NR}_{5a}(\text{CH}_2)_{0-3}-$, $-\text{NR}_{5a}\text{CH}(\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{NR}_{5a}(\text{CH}_2)_2\text{NR}_{5b}-$, $-\text{NR}_{5a}(\text{CH}_2)_2\text{S}-$, $-\text{NR}_{5a}\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{NR}_{5a}\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NR}_{5a}\text{CH}_2-$, $-\text{NR}_{5a}\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$ y $-\text{NR}_{5a}\text{Y}-$; donde R_{5a} y R_{5b} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; e Y es un anillo heteroarílico de 5 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S;
- 10 R_1 se selecciona entre hidrógeno, fenilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, benzo[b]tiofen-2-ilo, benzo[b]tiofen-3-ilo, benzofuran-2-ilo, benzofuran-3-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, piridin-2-ilo, piridazin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1H-imidazol-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirazin-2-ilo, piridin-3-ilo, 1H-pirazol-1-ilo, piridazin-4-ilo, 1H-indol-2-ilo, tiazol-4-ilo, 1H-indol-3-ilo, 1H-pirrol-2-ilo y tiazol-5-ilo; donde dicho fenilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, benzo[b]tiofen-2-ilo, benzo[b]tiofen-3-ilo, benzofuran-2-ilo, benzofuran-3-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, piridini-2-ilo, piridazin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1H-imidazol-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirazin-2-ilo, piridini-3-ilo, 1H-pirazol-1-ilo, piridazin-4-ilo, 1H-indol-2-ilo, tiazol-4-ilo, 1H-indol-3-ilo, 1H-pirrol-2-ilo o tiazol-5-ilo de R_1 puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 radicales seleccionados independientemente entre ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, hidroxilo, amino, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{8a}$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}_{8a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{8a}$ y $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{8a}\text{R}_{8b}$; donde R_{8a} y R_{8b} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; con la condición de que R_1 y R_3 no sean ambos hidrógeno;
- 15 R_2 se selecciona entre $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{6a}\text{R}_{6b}$, $-\text{NR}_{6a}\text{C}(\text{O})\text{R}_{6b}$, $-\text{NR}_{6a}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{6b}\text{R}_{6c}$, fenilo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-3-ilo, benzo[b]tiofen-2-ilo, benzo[b]tiofen-3-ilo, benzofuran-2-ilo, benzofuran-3-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-1-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 1H-1,2,4-triazol-5-ilo, 2-oxoimidazolidin-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 3-oxopiperazin-1-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilo, indolin-5-ilo, 2-oxoindolin-5-ilo, 1H-benzo[d]imidazol-5-ilo, 1H-indazol-5-ilo y 1H-imidazol-4-ilo; donde R_{6a} , R_{6b} y R_{6c} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; donde dicho fenilo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-3-ilo, benzo[b]tiofen-2-ilo, benzo[b]tiofen-3-ilo, benzofuran-2-ilo, benzofuran-3-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo o furan-2-ilo, furan-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-1-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 1H-1,2,4-triazol-5-ilo, 2-oxoimidazolidin-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 3-oxopiperazin-1-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilo, indolin-5-ilo, 2-oxoindolin-5-ilo, 1H-benzo[d]imidazol-5-ilo, 1H-indazol-5-ilo o 1H-imidazol-4-ilo de R_2 está sustituido opcionalmente con de 1 a 3 radicales seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, metilo, metoxi, amino, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{7a}\text{R}_{7b}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}_{7a}\text{R}_{7b}$ y $-\text{NR}_{7a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{7b}$; donde R_{7a} y R_{7b} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; o un único radical seleccionado entre 5-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)pentanoiloxi, 2-(2-(5-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)pentanamido)etoxi)etoxi y 2-(4-(4-hex-5-inamidobenzoi)fenilamino)-2-oxoetoxi;
- 20 R_3 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} y bifenilo; y
- 25 R_4 se selecciona entre isopropilo, isobutilo, sec-butilo, 1-hidroxipropan-2-ilo, ciclopropilo, oxetan-3-ilo, oxetan-2-ilo, benzhidrilo, piperidin-4-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-2-ilo, tetrahidro-2H-piran-2-ilo, tetrahidro-2H-piran-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, fenilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, bencilo, (4-pentilfenil)(fenil)metilo y 1-(1-(2-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecan-14-ilo)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etilo; donde dicho ciclopropilo, oxetan-3-ilo, oxetan-2-ilo, benzhidrilo, piperidin-4-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-2-ilo, tetrahidro-2H-piran-2-ilo, tetrahidro-2H-piran-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, fenilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, bencilo, (4-pentilfenil)(fenil)metilo o 1-(1-(2-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecan-14-ilo)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etilo se puede sustituir opcionalmente con de 1 a 3 radicales seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} sustituido con halo; o los derivados N-óxido, derivados profármaco, derivados protegidos, isómeros individuales y mezcla de isómeros de estos, o las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos (p. ej., hidratos) de dichos compuestos.
- 30 En un ejemplo adicional, en referencia a los compuestos de Fórmula Ia, L se selecciona entre $-\text{NR}_{5a}(\text{CH}_2)_{0-3}-$, $-\text{NR}_{5a}\text{CH}(\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{NR}_{5a}(\text{CH}_2)_2\text{NR}_{5b}-$, $-\text{NR}_{5a}(\text{CH}_2)_2\text{S}-$, $-\text{NR}_{5a}\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{NR}_{5a}\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NR}_{5a}\text{CH}_2-$, $-\text{NR}_{5a}\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$ y $-\text{NR}_{5a}\text{Y}-$; donde R_{5a} y R_{5b} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo; Y se selecciona entre isoxazol y 1,3,4-oxadiazol.
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55

En otro ejemplo, cuando L es $-\text{NR}_{5a}(\text{CH}_2)_{0-3}$, es preferiblemente $-\text{NR}_{5a}(\text{CH}_2)_{1-3}$ (donde 1-3 en la presente significa 1, 2 o 3).

En otro ejemplo, R₁ se selecciona entre hidrógeno, fenilo, tiofen-3-ilo, tiofen-2-ilo, furan-3-ilo, furan-2-ilo, benzo[b]tiofen-3-ilo, pirimidin-5-ilo, piridin-4-ilo, piridin-2-ilo, pirrolidin-1-ilo, 1*H*-pirazol-4-ilo, pirazin-2-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, 1*H*-pirazol-1-ilo, 1*H*-pirazol-3-ilo, 1*H*-imidazol-1-ilo, tiazol-4-ilo, 1*H*-pirrol-2-ilo, tiazol-5-ilo, y piridin-3-ilo; donde dicho fenilo, tiofen-3-ilo, tiofen-2-ilo, furan-3-ilo, furan-2-ilo, benzo[b]tiofen-3-ilo, pirimidin-5-ilo, piridin-4-ilo, piridin-2-ilo, pirrolidin-1-ilo, 1*H*-pirazol-4-ilo, pirazin-2-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, 1*H*-pirazol-1-ilo, 1*H*-pirazol-3-ilo, 1*H*-imidazol-1-ilo, tiazol-4-ilo, 1*H*-pirrol-2-ilo, tiazol-5-ilo o piridin-3-ilo de R₁ está sustituido opcionalmente con de 1 a 3 radicales seleccionados independientemente entre ciano, metilo metilsulfonilo, metoxi, halo, hidroxilo, carboxilo, etoxicarbonilo, metilaminocarbonilo y amino; con la condición de que R₁ y R₃ no sean ambos hidrógeno.

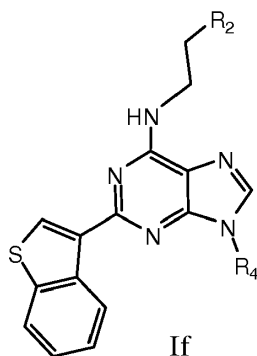
En otro ejemplo, R₂ se selecciona entre aminosulfonilo, metilcarbonilamino, metilsulfonilamino, aminosulfonilo, urea, fenilo, 1*H*-indol-2-ilo, 1*H*-indol-3-ilo, benzo[b]tiofen-2-ilo, benzo[b]tiofen-3-ilo, benzofuran-2-ilo, benzofuran-3-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-1-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1*H*-1,2,4-triazol-3-ilo, 1*H*-1,2,4-triazol-5-ilo, 2-oxoimidazolidin-1-ilo, 1*H*-pirazol-3-ilo, 1*H*-pirazol-4-ilo, 3-oxopiperazin-1-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilo, indolin-5-ilo, 2-oxoindolin-5-ilo, 1*H*-benzo[d]imidazol-5-ilo, 1*H*-indazol-5-ilo y 1*H*-imidazol-4-ilo; donde dicho fenilo, 1*H*-indol-2-ilo, 1*H*-indol-3-ilo, benzo[b]tiofen-2-ilo, benzo[b]tiofen-3-ilo, benzofuran-2-ilo, benzofuran-3-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-1-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1*H*-1,2,4-triazol-3-ilo, 1*H*-1,2,4-triazol-5-ilo, 2-oxoimidazolidin-1-ilo, 1*H*-pirazol-3-ilo, 1*H*-pirazol-4-ilo, 3-oxopiperazin-1-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilo, indolin-5-ilo, 2-oxoindolin-5-ilo, 1*H*-benzo[d]imidazol-5-ilo, 1*H*-indazol-5-ilo y 1*H*-imidazol-4-ilo de R₂ está sustituido opcionalmente con hidroxilo, metoxi, metilo, halo, amino, aminosulfonilo, 5-((3*aS*,4*S*,6*aR*)-2-oxohexahidro-1*H*-tieno[3,4-*d*]imidazol-4-ilo)pentanoilo, 2-(2-(5-((3*aS*,4*S*,6*aR*)-2-oxohexahidro-1*H*-tieno[3,4-*d*]imidazol-4-ilo)pentanamido)etoxi)etoxi y 2-(4-(4-hex-5-inamidobenzoi)fenilamino)-2-oxoetoxi.

En otro ejemplo, R₃ se selecciona entre hidrógeno, metilo y bifenilo, y R₄ se selecciona entre isopropilo, isobutilo, sec-butilo, 1-hidroxipropan-2-ilo, ciclopropilo, oxetan-3-ilo, oxetan-2-ilo, benzhidrido, piperidin-4-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-2-ilo, tetrahidro-2*H*-piran-2-ilo, tetrahidro-2*H*-piran-3-ilo, tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo, fenilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, bencilo, (4-pentilfenil)(fenil)metilo y 1-(1-(2-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecan-14-ilo)-1*H*-1,2,3-triazol-4-ilo)etilo; donde dicho ciclopropilo, oxetan-3-ilo, oxetan-2-ilo, benzhidrido, piperidin-4-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-2-ilo, tetrahidro-2*H*-piran-2-ilo, tetrahidro-2*H*-piran-3-ilo, tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo, fenilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, bencilo, (4-pentilfenil)(fenil)metilo o 1-(1-(2-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecan-14-ilo)-1*H*-1,2,3-triazol-4-ilo)etilo se puede sustituir opcionalmente con de 1 a 3 radicales seleccionados independientemente entre metilo y trifluorometilo.

En otro ejemplo son compuestos seleccionados entre: 4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-ilo)-9-isopropil-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-ilo)-9-sec-butil-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(9-benzhidril-2-(benzo[b]tiofen-3-ilo)-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-ilo)-9-(tetrahidro-2*H*-piran-3-ilo)-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-ilo)-9-(4-(trifluorometil)bencil)-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-ilo)-9-isobutil-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-ilo)-9-metil-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-ilo)-9-(4-metilbencil)-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; N-(2-(1*H*-indol-3-ilo)etil)-2-(benzo[b]tiofen-3-ilo)-9-isopropil-9*H*-purin-6-amina; 2-(benzo[b]tiofen-3-ilo)-9-isopropil-N-(2-(tiofen-3-ilo)etil)-9*H*-purin-6-amina; 3-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-ilo)-9-isopropil-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; 2-(benzo[b]tiofen-3-ilo)-N-(4-fluorofenetil)-9-isopropil-9*H*-purin-6-amina; N-(4-aminofenetil)-2-(benzo[b]tiofen-3-ilo)-9-isopropil-9*H*-purin-6-amina; 4-(2-(9-isopropil-2-(pirimidin-5-ilo)-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(9-isopropil-2-(piridin-3-ilo)-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(9-isopropil-2-fenil-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(9-isopropil-2-(tiofen-3-ilo)-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(2-(furan-3-ilo)-9-isopropil-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; 2-(benzo[b]tiofen-3-ilo)-N-(4-fluorofenetil)-9-fenil-9*H*-purin-6-amina; N-bencil-8-(bifenil-4-ilo)-9-isopropil-9*H*-purin-6-amina; 4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-ilo)-9-(nonan-2-ilo)-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-ilo)-9-((4-pentilfenil)(fenil)metil)-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; N-(2-(1*H*-indol-3-ilo)etil)-2-(benzo[b]tiofen-3-ilo)-9-sec-butil-9*H*-purin-6-amina; 4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-ilo)-9-sec-butil-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; 3-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-ilo)-9-isopropil-9*H*-purin-6-ilamino)etil)-1*H*-indol-5-ol; 5-((3*aS*,4*S*,6*aR*)-2-oxohexahidro-1*H*-tieno[3,4-*d*]imidazol-4-ilo)pentanoato de 3-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-ilo)-9-isopropil-9*H*-purin-6-ilamino)etil)-1*H*-indol-5-ilo; N-(2-(2-(3-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-ilo)-9-isopropil-9*H*-purin-6-ilamino)etil)-1*H*-indol-5-ilo)etoxi)etoxi)-5-((3*aS*,4*S*,6*aR*)-2-oxohexahidro-1*H*-tieno[3,4-*d*]imidazol-4-ilo)pentanamida; N-(4-(4-(2-(3-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-ilo)-9-isopropil-9*H*-purin-6-ilamino)etil)-1*H*-indol-5-ilo)etoxi)etoxi)acetamido)benzoi)fenil)hex-5-inamida; N-(2-(2-(2-(4-(1-(2-(benzo[b]tiofen-3-ilo)-6-(4-hidroxifenetilamino)-9*H*-purin-9-ilo)etil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-ilo)etoxi)etoxi)etoxi)etil)acetamida; 4-(2-(9-isopropil-2-(piridin-4-ilo)-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; 5-(6-(4-(4-hidroxifenetilamino)-9-isopropil-9*H*-purin-2-ilo)nicotinato de etilo; 5-(6-(4-hidroxifenetilamino)-9-isopropil-9*H*-purin-2-ilo)nicotinato de etilo; 4-(2-(2-(6-fluoropiridin-3-ilo)-9-isopropil-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(9-isopropil-2-(4-metilpiridin-3-ilo)-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(9-isopropil-2-(2-metoxipiridin-3-ilo)-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; 5-(6-(4-hidroxifenetilamino)-9-isopropil-9*H*-purin-2-ilo)nicotinonitrilo; 4-(2-(9-isopropil-2-(pirrolidin-1-ilo)-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(9-isopropil-2-(1*H*-pirazol-1-ilo)-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(2-(1*H*-imidazol-1-ilo)-9-isopropil-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(9-isopropil-2-(piridazin-3-ilo)-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(9-isopropil-2-(piridazin-4-ilo)-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(9-isopropil-2-(pirazin-2-ilo)-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(9-isopropil-2-(piridin-2-ilo)-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(9-isopropil-2-(5-(metilsulfonil)piridin-3-ilo)-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(9-isopropil-2-(5-metilpiridin-3-ilo)-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(2-(2-cloropiridin-3-ilo)-6-

isopropil-2,6-dihidroimidazo[4,5-c]pirazol-3-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(2-(4-cloropiridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(9-isopropil-2-(4-metoxipiridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(9-isopropil-2-(tiazol-4-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(9-isopropil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(9-isopropil-2-(1H-pirazol-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(9-isopropil-2-(1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(9-isopropil-2-(tiofeno-2-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; ácido 4-(6-(4-hidroxifenetilamino)-9-isopropil-9H-purin-2-il)tiofeno-2-carboxílico; 4-(2-(2-(furan-2-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(9-isopropil-2-(4-metiltiofeno-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)-2-metoxifenol; 4-(2-(9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)-2-metoxifenol; N-[2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)etil]-9-(propan-2-il)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-amina; N-[2-(5-metil-1H-indol-3-il)etil]-9-(propan-2-il)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-amina; N-[2-(piperidin-4-il)etil]-9-(propan-2-il)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-amina; 1-(2-([9-(propan-2-il)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-il]amino)etil)piperidin-4-ol; (2S)-3-(4-hidroxifenil)-2-([9-(propan-2-il)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-il]amino)propanoato de metilo; 4-(2-([9-(propan-2-il)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-il]amino)etil)benceno-1-sulfonamida; 2-([2-(1-benzotiofeno-3-il)-9-(propan-2-il)-9H-purin-6-il]amino)ethane-1-sulfonamida; 4-(2-([9-(propan-2-il)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-il]amino)etil)benceno-1,2-diol; N-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-9-(propan-2-il)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-amina; 1-(2-([9-(propan-2-il)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-il]amino)etil)imidazolidin-2-ona; N-[2-(5-amino-1H-1,2,4-triazol-3-il)etil]-9-(propan-2-il)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-amina; N-(2-([9-(propan-2-il)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-il]amino)etil)piridin-2-amina; 9-(propan-2-il)-N-[3-(1H-pirazol-4-il)propil]-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-amina; N-[2-([9-(propan-2-il)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-il]amino)etil]acetamida; 4-(2-([9-(propan-2-il)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-il]amino)etil)piperazin-2-ona; N-[2-([3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)sulfanil]etil)-9-(propan-2-il)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-amina; N-[3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)propil]-9-(propan-2-il)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-amina; (2-([9-(propan-2-il)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-il]amino)etil)urea; 5-([9-(propan-2-il)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-il]amino)etil)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-one; 2-(1-benzotiofeno-3-il)-N-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-9-(propan-2-il)-9H-purin-6-amina; 1-(2-([2-(1-benzotiofeno-3-il)-9-(propan-2-il)-9H-purin-6-il]amino)etil)imidazolidin-2-one; N-[2-(5-amino-1H-1,2,4-triazol-3-il)etil]-2-(1-benzotiofeno-3-il)-9-(propan-2-il)-9H-purin-6-amina; N-(2-([2-(1-benzotiofeno-3-il)-9-(propan-2-il)-9H-purin-6-il]amino)etil)piridin-2-amina; 2-(1-benzotiofeno-3-il)-9-(propan-2-il)-N-[3-(1H-pirazol-4-il)propil]-9H-purin-6-amina; N-[2-([2-(1-benzotiofeno-3-il)-9-(propan-2-il)-9H-purin-6-il]amino)etil]acetamida; 4-(2-([2-(1-benzotiofeno-3-il)-9-(propan-2-il)-9H-purin-6-il]amino)etil)piperazin-2-ona; 2-(1-benzotiofeno-3-il)-N-[2-([3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)sulfanil]etil)-9-(propan-2-il)-9H-purin-6-amina; 2-(1-benzotiofeno-3-il)-N-[3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)propil]-9-(propan-2-il)-9H-purin-6-amina; (2-([2-(1-benzotiofeno-3-il)-9-(propan-2-il)-9H-purin-6-il]amino)etil)urea; 5-([2-(1-benzotiofeno-3-il)-9-(propan-2-il)-9H-purin-6-il]amino)etil)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-one; N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-9-(propan-2-il)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-amina; N-(4-(2-(9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenil)metanosulfonamida; 4-(2-(2-(piridin-3-il)-9-(tetrahidrofuran-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)propil)fenol; 4-(2-(9-(oxetan-3-il)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; 5-(6-(4-hidroxyfenetilamino)-9-isopropil-9H-purin-2-il)-N-metilnicotinamida; 6-(9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol; N-(2-(1H-indazol-3-il)etil)-9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-amina; 4-(2-((9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-il)(metil)amino)etil)fenol; 4-(2-(9-isopropil-8-metil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; 1-(2-(9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona; 4-(3-(9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-il)propil)fenol; 4-(((9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-il)(metil)(metil)amino)etil)fenol; 4-(((9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-il)metoxi)etil)fenol; N-(2-(indolin-5-il)etil)-9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-amina; 4-(2-(9-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(9-(piperidin-4-il)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; N-(2-(1H-indazol-5-il)etil)-9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-amina; N-(2-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)etil)-9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-amina; 5-(2-(9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)indolin-2-ona; 4-(2-(9-ciclopil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(9-(1-hidroxiopropan-2-il)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; sulfamato de 4-(2-(9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenilo; 2-(4-hidroxifenil)-N-(9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-il)acetamida; 4-(5-(9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)isoxazol-3-il)fenol; 4-(5-(9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenol; 4-(2-(2-(2-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(9-isopropil-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; y 4-(2-(9-isopropil-2-(tiazol-5-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol.

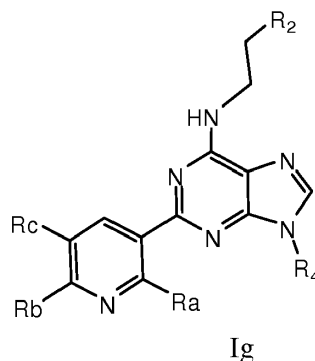
En otra realización es un compuesto de fórmula 1f:



en el cual: R₂ se selecciona entre 1H-indol-3-ilo y fenilo sustituido opcionalmente con hidroxilo; y R₄ se selecciona entre isopropilo, sec-butilo, benzhidrilo, nonan-2-ilo, oxetan-3-ilo y tetrahidrofuran-3-ilo.

En una realización adicional son compuestos seleccionados entre: 4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-sec-butil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(9-benzhidril-2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-amina; 4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-(nonan-2-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-sec-butil-9H-purin-6-amina; 4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-(oxetan-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; (S)-4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-(tetrahidrofuran-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; y (R)-4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-(tetrahidrofuran-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol.

En otra realización es un compuesto de fórmula 1g:



en los cuales: R₂ se elige entre: 1H-pirrol-2-ilo; 1H-indol-3-ilo sustituido opcionalmente con de 1 a 2 radicales seleccionados independientemente entre halo, metilo y metoxi; y fenilo sustituido opcionalmente con de 1 a 2 radicales seleccionados independientemente entre metilo, halo e hidroxilo; R₄ se selecciona entre isopropilo, sec-butilo, 1-hidroxipropan-2-ilo, prop-1-en-2-ilo, benzhidrilo, nonan-2-ilo, oxetan-3-ilo y tetrahidrofuran-3-ilo; y Ra, Rb y Rc se seleccionan independientemente entre hidrógeno, ciano, metilo, halo, -SO₂CH₃ y trifluorometilo.

En una realización adicional son compuestos seleccionados entre: 4-(2-(9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(2-(6-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(9-isopropil-2-(4-metilpiridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; 5-(6-(4-hidroxifenetilamino)-9-isopropil-9H-purin-2-il)nicotinonitrilo; 4-(2-(9-isopropil-2-(5-metilpiridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(9-isopropil-2-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(2-(4-cloropiridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; 9-isopropil-N-(2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)etil)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-amina; 9-isopropil-N-(2-(5-metil-1H-indol-3-il)etil)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-amina; N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-amina; 4-(2-(9-(oxetan-3-il)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(9-(1-hidroxipropan-2-il)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(2-(2-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; 5-(9-sec-butil-6-(4-hidroxifenetilamino)-9H-purin-2-il)nicotinonitrilo; 4-(2-(2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-(oxetan-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(2-(5-cloropiridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(9-isopropil-2-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; 5-(6-(2-(1H-indol-3-il)etilamino)-9-sec-butil-9H-purin-2-il)nicotinonitrilo; N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-9-sec-butil-2-(5-metilpiridin-3-il)-9H-purin-6-amina; (R)-N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-9-sec-butil-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9H-purin-6-amina; (S)-N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-9-sec-butil-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9H-purin-6-amina; N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-9-sec-butil-2-(5-metilpiridin-3-il)-9H-purin-6-amina; (S)-N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-9-sec-butil-2-(5-metilpiridin-3-il)-9H-purin-6-amina; 5-(6-(4-hidroxifenetilamino)-9-(oxetan-3-il)-9H-purin-2-il)nicotinonitrilo; 4-(2-(6-(5-fluoropiridin-3-il)-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)etil)fenol; 3-(6-(4-hidroxifenetilamino)-9-isopropil-9H-purin-2-il)isonicotinonitrilo; 4-(2-(2-(5-fluoropiridin-3-il)-7-isopropil-7H-pirrol-2-ilo)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; 4-(2-(9-isopropil-2-(6-metilpiridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; 2-cloro-4-(2-(9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; 3-fluoro-4-(2-(9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; N-(2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-amina; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-amina; 4-(2-(9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)-2-metilfenol; 2-(6-(2-(1H-indol-3-il)etilamino)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9H-purin-9-il)propan-1-ol; (R)-2-(6-(2-(1H-indol-3-il)etilamino)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9H-purin-9-il)propan-1-ol; (S)-2-(6-(2-(1H-indol-3-il)etilamino)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9H-purin-9-il)propan-1-ol; (R)-N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-(tetrahidrofuran-3-yl)-9H-purin-6-amina; 4-(2-(6-(5-fluoropiridin-3-il)-1-isopropil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-ilamino)etil)fenol; N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-amina; 2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-N-(2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)etil)-9H-purin-6-amina; 2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-N-(2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil)-9H-purin-6-amina; N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-(prop-1-en-2-il)-9H-purin-6-amina; N-(2-(1H-pirrol-2-ilo)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-amina; 4-(2-(5-

(5-fluoropiridin-3-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilamino)etil)fenol; N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-9-isopropil-2-(5-metilpiridin-3-il)-9H-purin-6-amina; 2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-N-(2-(7-metil-1H-indol-3-il)etil)-9H-purin-6-amina; N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-2-(5-metilpiridin-3-il)-9-(oxetan-3-il)-9H-purin-6-amina; N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-2-(5-metilpiridin-3-il)-9-(oxetan-3-il)-9H-purin-6-amina; N-(2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-amina; 2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-N-(2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil)-9H-purin-6-amina; 2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-N-(2-(6-metil-1H-indol-3-il)etil)-9H-purin-6-amina; N-(2-(4-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-amina; 2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-N-(2-(4-metil-1H-indol-3-il)etil)-9H-purin-6-amina; N-(2-(7-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-amina; y 4-(2-(2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-(1-hidroxipropan-2-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)-2-metilfenol.

En otro ejemplo hay un método de uso de un compuesto de Fórmula I para estimular la expansión de células madre aumentando el número de divisiones, comprendiendo dicho método poner en contacto las células madre con un compuesto de Fórmula I.

En otro ejemplo hay un método en el que la expansión de las células madre es *in vivo*, *in vitro* o *ex vivo*.

En otro ejemplo hay un método en el que las células madre son células madre hematopoyéticas humanas.

En otro ejemplo hay una población celular con células madre hematopoyéticas, tal como se obtienen o se pueden obtener mediante el método de la presente divulgación.

En un ejemplo adicional hay una composición que comprende una población celular con HSC expandidas derivadas de una o dos unidades sanguíneas de cordón, preferentemente una unidad sanguínea de cordón, donde dicha composición contiene una cantidad total de células de al menos 10^5 células, 10^7 células, 10^8 células o 10^9 células, y donde entre un 20-100% de las células totales son células CD34+, por ejemplo, entre un 40-80% de las células totales son CD34+.

En otro ejemplo hay un compuesto para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno para el cual la terapia de células madre daría como resultado la prevención, tratamiento o erradicación de dicho trastorno.

Se espera que a medida que el uso de células madre progrese, se amplíen las enfermedades que se pueden tratar mediante trasplante de células madre. A continuación, se sucede una lista no limitante de ejemplos.

En otro ejemplo se encuentra el uso de un compuesto de Fórmula I tal como se ha definido en el Compendio de la invención, o una sal de este, en la preparación de una composición para el tratamiento de una enfermedad inmunodeficiente heredada, una enfermedad autoinmunitaria y/o un trastorno hematopoyético.

En un ejemplo adicional, la administración es un trasplante autólogo y el trastorno hematopoyético se selecciona entre mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, leucemia mieloide aguda, neuroblastoma, tumores de células germinales, trastornos autoinmunitarios y amiloidosis.

En un ejemplo adicional, los trastornos autoinmunitarios se seleccionan entre lupus eritematoso sistémico (LES) y esclerosis sistémica.

En un ejemplo adicional, la administración es un trasplante alogénico y el trastorno hematopoyético se selecciona entre leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica crónica, trastornos mieloproliferativos, síndromes mielodisplásicos, mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, anemia aplásica, aplasia pura de eritrocitos, hemoglobinuria nocturna paroxismal, anemia de Fanconi, talasemia mayor, anemia de células falciformes, inmunodeficiencia combinada grave (IDCG), síndrome de Wiskott-Aldrich, linfocitosis hemofagocítica (HLH) y errores congénitos del metabolismo.

En un ejemplo adicional, los errores congénitos del metabolismo se seleccionan entre mucopolisacaridosis, enfermedad de Gaucher, leucodistrofias metacromáticas y adrenoleucodistrofias.

En otro ejemplo hay un compuesto para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad inmunodeficiente heredada, una enfermedad autoinmunitaria y/o un trastorno hematopoyético que comprende la administración a un paciente que necesite dicho tratamiento de células madre hematopoyéticas expandidas por un compuesto tal como se ha descrito en el Compendio de la invención.

En un ejemplo adicional, la administración es un trasplante autólogo y el trastorno hematopoyético se selecciona entre mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, leucemia mieloide aguda, neuroblastoma, tumores de células germinales, trastornos autoinmunitarios y amiloidosis.

En un ejemplo adicional, los trastornos autoinmunitarios se seleccionan entre lupus eritematoso sistémico (LES) y esclerosis sistémica.

En un ejemplo adicional, la administración es un trasplante alogénico y el trastorno hematopoyético se selecciona entre leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica crónica, trastornos mieloproliferativos, síndromes mielodisplásicos, mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, anemia aplásica, aplasia pura de eritrocitos, hemoglobinuria nocturna paroxismal, anemia de Fanconi, talasemia mayor, anemia de células falciformes, inmunodeficiencia combinada grave (IDCG), síndrome de Wiskott-Aldrich, linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) y errores congénitos del metabolismo.

En un ejemplo adicional, los errores congénitos del metabolismo se seleccionan entre mucopolisacaridosis, enfermedad de Gaucher, leucodistrofias metacromáticas y adrenoleucodistrofias.

Utilidad

Las HSC son células primitivas capaces de regenerar todas las células sanguíneas. Durante el desarrollo, la hematopoyesis se traslada del hígado fetal a la médula ósea, que después continúa siendo el sitio de hematopoyesis durante toda la edad adulta. Una vez que la hematopoyesis se ha establecido en la médula ósea, las HSC no se distribuyen aleatoriamente por toda la cavidad ósea. En cambio, se encuentran en estrecha proximidad con las superficies endostiales. Las células madre más maduras aumentan en número a medida que aumenta la distancia a la superficie ósea. Finalmente, a medida que se aproxima el eje longitudinal central del hueso, tiene lugar la diferenciación de las células maduras.

La expansión del número de células madre, ya sea a partir de fuentes embrionarias, fetales, de sangre de cordón umbilical o de adulto, tendría un enorme impacto en el trasplante y en otras terapias para enfermedades y trastornos hematológicos y oncológicos, el menor de los cuales sería una mayor seguridad y costes reducidos. Tal como se ha descrito en los métodos de la presente, los valores de HSC se aumentan *ex vivo*. Un método para aumentar los valores de células madre es importante, debido a que en la actualidad, aproximadamente un 25% de trasplantes de donante autólogo son impedidos por la falta de células madre suficientes. Además, menos de un 25% de los pacientes que necesitan un trasplante alogénico pueden encontrar un donante histocompatible. Actualmente existen bancos de sangre de cordón umbilical y cubren la amplia conformación racial de la población general, pero estos bancos están actualmente restringidos al uso en niños debido a los valores inadecuados de células madre en las muestras para receptores adultos. Un método para aumentar los valores de células madre permite que la sangre de cordón sea útil para pacientes adultos, con lo cual se expande el uso del trasplante alogénico. Los compuestos de la divulgación también se pueden utilizar para expandir los valores de células precursoras que son útiles desde un punto de vista clínico, por ejemplo, para acelerar el injerto y reducir la duración de la neutropenia.

Por consiguiente, se proporciona un método para aumentar el número de HSC. Tal como se utiliza en la presente, un aumento en las HSC se refiere a que el sujeto tiene al menos una HSC más, un aumento de un 10%, un aumento de un 20%, un aumento de un 30% o superior. Las HSC pueden constar de un subconjunto de células CD34+, el aumento de HSC se puede medir de forma indirecta recontando el número de células CD34+ en una población celular y, opcionalmente, evaluando las propiedades de diferenciación de las células CD34+ mediante el análisis de las unidades formadoras de colonias (CFU) tal como se describe en la parte experimental más adelante: Un aumento del número en cultivo de células CD34+ de al menos un 10%, preferentemente un aumento de un 20% o un aumento de un 30% o superior, en comparación con un control sin expansión es indicativo de la expansión de HSC. La población expandida de HSC se recoge, por ejemplo, de una muestra de médula ósea de un sujeto o de un cultivo. La recogida de HSC se define como la extracción o separación de células. Esto se consigue utilizando una serie de métodos tales como métodos enzimáticos, no enzimáticos, de centrifugación, eléctricos o basados en el tamaño, o preferentemente, extrayendo las células utilizando medios de cultivo (p. ej., medios en los que se incuban las células) o solución tamponada. Las células opcionalmente se recogen, se separan y se expanden adicionalmente, lo que genera poblaciones incluso mayores de HSC y progenie diferenciada.

Un método para producir una población expandida de HSC comprende poner en contacto un agente capaz de reducir la actividad y/o expresión de AHR y/o un efector posterior de AHR, p. ej., un compuesto de la divulgación, con una población de células inicial (es decir, una población no expandida de células) que comprende una mezcla de HSC y opcionalmente células de soporte de HSC. El paso de administración tiene lugar *ex vivo*, *in vivo* y/o *in vitro*. Tal como se describe en la presente, la población expandida de HSC se administra opcionalmente a un sujeto. Para la expansión *ex vivo*, un agente de este tipo para la expansión de HSC, p. ej., un compuesto de la divulgación, se puede formular en DMSO o algún otro portador adecuado, «lavarse» de las células y las células se pueden transferir, por ejemplo, a un tampón de infusión. Una formulación de DMSO, por ejemplo, puede contener 0.3 mg/mL de un compuesto de la divulgación en una solución de un 60% de DMSO/40% de agua. Por tanto, se proporcionan compuestos para su uso en métodos para proporcionar una población expandida de HSC a un sujeto que comprenden administrar al sujeto la población expandida de HSC descrita en la presente o preparada mediante los métodos descritos en la presente. La población expandida de HSC se utiliza opcionalmente para producir células sanguíneas. Las células sanguíneas se administran opcionalmente a un sujeto que lo necesite. Opcionalmente, el sujeto es el mismo sujeto del que se obtuvo la población no expandida de HSC o mezcla de HSC y células de soporte de HSC.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión célula de soporte de HSC se refiere a células que se encuentran de forma natural en las proximidades de una o más HSC de modo que los factores liberados por las células de soporte

de HSC alcancen la HSC mediante difusión, por ejemplo. Las células de soporte de HSC incluyen, sin carácter limitante, células estromales linforreticulares. Las células estromales linforreticulares tal como se utilizan en la presente incluyen, sin carácter limitante, todos los tipos de células presentes en un tejido linfoide que no son linfocitos ni antecesoras o precursoras de linfocitos. Por tanto, las células estromales linforreticulares incluyen osteoblastos, células epiteliales, células endoteliales, células mesoteliales, células dendríticas, esplenocitos y macrófagos. Las células estromales linforreticulares también incluyen células que no funcionarían normalmente como células estromales linforreticulares tales como fibroblastos, que se han alterado genéticamente para que secreten o expresen en su superficie celular los factores necesarios para el mantenimiento, crecimiento o diferenciación de las HSC, incluida su progenie. Las células estromales linforreticulares se obtienen opcionalmente de la disgregación de una pieza de tejido linfoide. Dichas células son capaces de soportar *in vitro* o *in vivo* el mantenimiento, crecimiento o diferenciación de las HSC, incluida su progenie. Por tejido linfoide se pretende incluir médula ósea, sangre periférica (incluida sangre periférica movilizada), sangre de cordón umbilical, sangre de placenta, hígado fetal, células madre embrionarias, células procedentes de la región aorta-gónada-mesonéfrica y tejido blando linfoide. El tejido blando linfoide, tal como se utiliza en la presente, incluye, sin carácter limitante, tejidos tales como el timo, bazo, hígado, nodo linfático, piel, amígdala, adenoides y placa de Peyer y combinaciones de estos.

Las células estromales linforreticulares proporcionan el microentorno de soporte en el tejido linfoide intacto para el mantenimiento, crecimiento o diferenciación de las HSC, incluida su progenie. El microentorno incluye factores de la superficie celular y solubles expresados por los diversos tipos de células que comprenden el estroma linforreticular. Por lo general, el soporte que proporcionan las células estromales linforreticulares se caracteriza como tanto dependiente de contacto como no dependiente de contacto.

Las células estromales linforreticulares, por ejemplo, son autólogas (propias) o no autólogas (no propias, p. ej., hetérológicas, alogénicas, singénicas o xenogénicas) con respecto a las HSC. El término autólogo, tal como se utiliza en la presente, se refiere a células del mismo sujeto. El término alogénico, tal como se utiliza en la presente, se refiere a células de la misma especie que difieren genéticamente. El término singénico, tal como se utiliza en la presente, se refiere a células de un sujeto diferente que son idénticas genéticamente a la célula que se compara. El término xenogénico, tal como se utiliza en la presente, se refiere a células de una especie diferente. Las células del estroma linforreticular se obtienen, por ejemplo, del tejido linfoide de un ser humano o un sujeto no humano en cualquier momento después de que el órgano/tejido se haya desarrollado hasta una etapa (es decir, la etapa de maduración) en la que pueda soportar el mantenimiento, crecimiento o diferenciación de las HSC. El tejido linfoide del que proceden las células estromales linforreticulares normalmente determina el compromiso con un linaje celular que las HSC asumen, lo que da como resultado la especificidad de linaje de la progenie diferenciada.

El cocultivo de las HSC (y su progenie) con las células estromales linforreticulares, normalmente tiene lugar en condiciones conocidas en la técnica (p. ej., temperatura, contenido de CO₂ y O₂, medios nutritivos, duración, etc.). El tiempo suficiente para aumentar el número de células es un tiempo que puede ser determinado fácilmente por un experto en la técnica y varía dependiente del número original de células sembradas. Las cantidades de HSC y células estromales linforreticulares introducidas inicialmente (y posteriormente sembradas) varía según las necesidades del experimento. Las cantidades ideales son determinadas fácilmente por un experto en la técnica de acuerdo con las necesidades.

Tal como se utiliza de principio a fin, por sujeto se entiende un individuo. Por tanto, los sujetos incluyen, por ejemplo, animales domesticados tales como gatos y perros, ganado (p. ej., ganado bovino, caballos, cerdos, ovejas y cabras), animales de laboratorio (p. ej., ratones, conejos, ratas y cerdos de guinea), mamíferos, mamíferos no humanos, primates, primates no humanos, roedores, aves, reptiles, anfibios, peces y cualquier otro animal. El sujeto es opcionalmente un mamífero tal como un primate o un ser humano.

Métodos para expandir células madre hematopoyéticas

Por tanto, la divulgación se refiere a un método para expandir células madre hematopoyéticas, que comprende (a) proporcionar una población celular inicial que comprende células madre hematopoyéticas y (b) cultivar dicha población celular inicial *ex vivo* en presencia de un agente capaz de reducir la actividad y/o expresión de receptor de hidrocarburos arílicos y/o un efector posterior de la vía del receptor de hidrocarburos arílicos, en condiciones adecuadas para expandir células madre hematopoyéticas.

El receptor de hidrocarburos arílicos (dioxina) (AHR) es un factor de transcripción activado por ligandos citosólicos del que se tiene constancia que media un gran número de efectos tóxicos y carcinógenos en animales y posiblemente en el ser humano (Safe S 2001 *Toxicol Lett* 120: 1-7). Como consecuencia de la activación de AHR por parte de sus ligandos, muchos genes de detoxificación se inducen de forma transcripcional, incluidos aquellos que codifican para enzimas metabolizantes xenobióticas de fase I tales como los citocromos P450 CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1 y CYP2S1, y las enzimas de fase II UDP-glucuronosiltransferasa UGT1A6, quinona-oxidoreductasa-1 dependiente de NAD(P)H (NQO1), la aldehído-deshidrogenasa ALDH3A1, y varias glutatión-S-transferasa.

En un ejemplo, un agente capaz de reducir la actividad y/o expresión de receptor de hidrocarburos arílicos y/o un efector posterior de la vía del receptor de hidrocarburos arílicos se selecciona entre el grupo compuesto por: (i) un

compuesto orgánico; (ii) una molécula de ARN interferente pequeño (ARNip) capaz de reducir la expresión de AHR; y (iii) un oligonucleótido antisentido capaz de reducir la expresión de AHR.

En un ejemplo específico, dicho método para expandir células madre hematopoyéticas comprende (a) proporcionar una población celular inicial que comprende células madre hematopoyéticas y (b) cultivar dicha población celular inicial *ex vivo* en presencia de un agente capaz de reducir la actividad y/o expresión de receptor de hidrocarburos arílicos y/o un efector posterior de la vía del receptor de hidrocarburos arílicos, en condiciones adecuadas para expandir células madre hematopoyéticas, donde dicho agente capaz de reducir la actividad y/o expresión de receptor de hidrocarburos arílicos y/o un efector posterior de la vía del receptor de hidrocarburos arílicos no es alfa-naftoflavona ni 3'-metoxi-4'-nitroflavona.

Se han descrito en la técnica un compuesto orgánico que inhibe la actividad de AHR (también denominado en la presente antagonista de AHR), por ejemplo, el ácido 2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (2-metil-4-*o*-tolilazofenil)amida (CH223191), alfa naptoflavona, resveratrol (*Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, abril de 2003; 13(2):104-13), 3'-metoxi-4'-nitroflavona (*Biochem. Pharmacol.*, 15 de mayo de 2007; 73(10):1622-34, Epub 2007 30 de enero), y 6-metil-1,3,8-triclorodibenzofurano (*Cancer Res.*, 2004, 15 de abril; 64(8):2889-97). Un inhibidor de la actividad de AHR se refiere a un compuesto que reduce la actividad de AHR hasta al menos un 10%, 20%, 30%, 50%, 60%, 70%, 80% o al menos un 90% de la actividad transcripcional de AHR tal como se observa en condiciones activadas. Un ensayo para medir la actividad inhibidora de AHR es, por ejemplo, el ensayo del gen indicador de luciferasa dependiente de AHR inducido por dioxina tal como se ha describe en los Ejemplos. En un ejemplo, un inhibidor de la actividad de AHR es un compuesto que posee una CE50 inferior a 10µM, preferentemente inferior a 5 µM tal como se ha medido en el ensayo del gen indicador de luciferasa dependiente de AHR inducido por dioxina.

El AHR es un factor transcripcional que regula la transcripción de varios genes en el ser humano. En un ejemplo, un efector posterior de la vía de AHR es un gen que está regulado directamente al nivel transcripcional por AHR. Los ejemplos de dichos genes se seleccionan entre Cyp1B1, Cyp1A1 y AHRR. El AHR también funciona en vías fuera de su función bien caracterizada en la inducción de enzimas xenobióticas. Se ha mostrado que los ligandos xenobióticos de AHR regulan la beta catenina, STAT5, STAT1, HES-1, c-Myc, C/EBP, PU.1, β-catenina, p21, P27, pRb, deoxinucleotidil-transferasa, CXCR4, y su ligando de quimiocina CXCL12 (SDF-1).

En un ejemplo específico, un agente capaz de reducir la actividad y/o la expresión del receptor de hidrocarburos arílicos es un compuesto tal como se define en el Compendio de la invención.

En otro ejemplo, un agente capaz de reducir la actividad y/o expresión de un receptor de hidrocarburos arílicos es un oligonucleótido antisentido o una molécula de ARN interferente pequeño (ARNip), capaz de reducir la expresión proteica de AHR o la expresión proteica de uno más efectores posteriores de AHR.

El diseño de oligonucleótidos antisentido que se pueden utilizar para inhibir eficientemente la expresión proteica de AHR se deben llevar a cabo de forma que dichos oligonucleótidos se unan específicamente al ARNm designado dentro de las células de una forma que inhiba su traducción. Una secuencia adecuada para su uso en el diseño y síntesis de oligonucleótidos antisentido que se unan específicamente a ARNm, ADN genómico y/o su promotor u otras secuencias de control de AHR se encuentran disponibles en la secuencia publicada de AHR, en particular, AHR humano. Además, también se encuentran disponibles algoritmos para identificar secuencias con la afinidad de unión predicha más elevada por su ARNm diana basándose en el ciclo termodinámico responsable de la energética de las alteraciones estructurales tanto en el ARNm diana como en los oligonucleótidos.

La síntesis de las moléculas de ARNi adecuadas para su uso con la presente divulgación se puede llevar a cabo de la siguiente manera: En primer lugar, la secuencia de ARNm de AHR (o uno o más de sus efectores posteriores) se explora en dirección 3' respecto al codón de inicio AUG en busca de secuencias de dinucleótidos AA. Se registra la presencia de cada AA y el 19 adyacente en 3' como un sitio diana de ARNip potencial. A continuación, se comparan los sitios diana potenciales con una base de datos genómica apropiada (p. ej., humana, de ratón, de rata, etc.) utilizando cualquier programa informático de alineamiento de secuencias. Se filtran los sitios diana putativos que presentan una homología significativa respecto a otras secuencias codificantes. Las secuencias preferidas son entonces aquellas que incluyen un contenido de G/C bajo, en particular, secuencias con un contenido de G/C inferior a un 55%. A continuación, se seleccionan varios sitios diana a lo largo de la longitud del gen diana. Los métodos o algoritmos para identificar el sitio diana putativo del ARNip se describen, por ejemplo, en (Tilesi, *et al.*, *Curr. Opin. Mol. Ther.* 11:156, 2009). Algunos ejemplos de moléculas de ARNip que son capaces de reducir la expresión de AHR son: AHR 111S, 5' GCG GCA TAG AGA CCG ACT TAA TTT CAA GAG AAT TAA GTC GGT CTC TAT GCC GCT TTT TTG G 3'; AHR 111AS, 5' CGC GCC AAA AAA GCG GCA TAG AGA CCG ACT TAA TTC TCT TGA AAT TAA GTC GGT CTC TAT GCC GC 3'; AHR 242S, 5' GGC TTC TTT GAT GTT GCA TTA ATT CAA GAG ATT AAT GCA ACA TCA AAG AAG CCT TTT TTG G 3'; AHR 242AS, 5' CGC GCC AAA AAA GGC TTC TTT GAT GTT GCA TTA ATC TCT TGA ATT AAT GCA ACA TCA AAG AAG CC 3'.

La población celular inicial que comprende las células madre hematopoyéticas será seleccionada por el experto en la técnica dependiendo del uso previsto. Se han descrito varias fuentes de células que comprenden células madre

hematopoyéticas en la técnica, que incluyen médula ósea, sangre periférica, sangre de cordón umbilical neonatal, placenta u otras fuentes tales como hígado, particularmente hígado fetal.

La población celular se puede someter en primer lugar a pasos de enriquecimiento o purificación, que incluyen selección negativa y/o positiva de células basándose en marcadores celulares específicos con el fin de proporcionar la población celular inicial. Los métodos para aislar dicha población celular inicial basándose en marcadores celulares específicos pueden utilizar tecnología de clasificación celular activada por fluorescencia (FACS), también denominada citometría de flujo o el sustrato sólido o insoluble al cual se unen anticuerpos o ligandos que interaccionan con marcadores de la superficie celular específicos. Por ejemplo, las células pueden ponerse en contacto con un sustrato sólido (p. ej., columna de microperlas, matraces, partículas magnéticas) que contiene los anticuerpos y eliminarse cualesquiera células no unidas. Cuando se utiliza un sustrato sólido que comprende microperlas magnéticas o paramagnéticas, las células unidas a las microperlas se pueden aislar fácilmente con un separador magnético.

En un ejemplo, dicha población celular inicial se enriquece en un fenotipo de marcadores celulares deseable (p. ej., CD34+, CD133+, CD90+) o se basa en la efluencia de tintes tales como rodamina, de Hoechst o actividad aldehído-deshidrogenasa. En un ejemplo específico, dicha población celular inicial se enriquece en células CD34+. Los métodos para enriquecer la población celular sanguínea en células CD34+ incluyen kits comercializados por Miltenyi Biotec (kit de aislamiento directo de CD34+, Miltenyi Biotec, Bergisch, Gladbach, Alemania) o por Baxter (Isolex 3000).

La cantidad de sangre de cordón de un único nacimiento a menudo es inadecuada para tratar a un adulto o a un niño mayor. Una ventaja de los métodos de expansión que utilizan los compuestos de la divulgación o un agente capaz de reducir la actividad y/o expresión de receptor de hidrocarburos arílicos y/o un efector posterior de la vía del receptor de hidrocarburos arílicos es que permite la producción de una cantidad suficiente de células madre hematopoyéticas a partir de una unidad sanguínea de cordón solamente.

Por consiguiente, en un ejemplo, la población celular inicial se obtiene a partir de células sanguíneas de cordón umbilical neonatal que se han enriquecido en células CD34+. En un ejemplo relacionado, dicha población celular inicial se obtiene a partir de una o dos unidades sanguíneas de cordón umbilical.

En otro ejemplo, la población celular inicial se obtiene a partir de células de sangre periférica movilizadas humanas que se han enriquecido en células CD34+. En un ejemplo relacionado, dicha población celular inicial se obtiene a partir de células de sangre periférica movilizadas humanas aisladas de un solo paciente.

Dicha población celular inicial puede contener preferentemente al menos un 50% de células CD34+, en algunos ejemplos, más de un 90% de células CD34+ y puede comprender entre 10^5 y 10^9 células nucleadas.

La población celular inicial puede utilizarse directamente para la expansión o congelarse y almacenarse para su uso en una fecha posterior.

Las condiciones para cultivar la población celular inicial para la expansión de células madre hematopoyéticas variará dependiendo, entre otras cosas, de la población celular inicial, el número de células final deseado y la proporción de HSC final deseada.

En un ejemplo específico, en particular, que utiliza una población celular inicial de células sanguíneas de cordón umbilical enriquecida en células CD34+, las condiciones de cultivo comprenden el uso de otras citocinas y factores de crecimiento, conocidos generalmente en la técnica para la expansión de células madre hematopoyéticas. Dichas citocinas y factores de crecimiento incluyen, sin carácter limitante, IL-1, IL-3, IL-6, IL-11, G-CSF, GM-CSF, SCF, Flt3-L, trombopoyetina (TPO), eritropoyetina y análogos de estos. Tal como se utiliza en la presente, el término «análogos» incluye cualesquiera variantes estructurales de las citocinas y factores de crecimiento que poseen la actividad biológica como las formas de origen natural, incluidas, sin carácter limitante, las variantes con actividad biológica aumentada o reducida, cuando se comparan con las formas de origen natural o los agonistas de receptores de citocinas tales como un anticuerpo agonista contra el receptor de TPO (por ejemplo, sc(Fv)2 de VB22B tal como se detalla en la publicación de patente WO 2007/145227, y similares). Las combinaciones de citocinas y factores de crecimiento se escogen para que expandan las células HSC y progenitoras a la vez que limitan la producción de células diferenciadas terminalmente. En un ejemplo específico, se seleccionan una o más citocinas y factores de crecimiento del grupo compuesto por SCF, Flt3-L y TPO. En un ejemplo específico, se utiliza al menos TPO en un medio exento de suero en condiciones adecuadas para la expansión de HSC. En un ejemplo relacionado, se utiliza una mezcla de IL6, SCF, Flt3-L y TPO en el método para expandir HSC en combinación con el compuesto de la divulgación o un agente capaz de reducir la actividad y/o expresión de receptor de hidrocarburos arílicos y/o un efector posterior de la vía del receptor de hidrocarburos arílicos.

La IL6 o interleucina 6 humana, también conocida como factor estimulador de linfocitos B 2 ha sido descrita por (Kishimoto, *Ann. review of Imm.* 23:1 2005) y está comercializada. El SCF o factor de células madre humano, también conocido como ligando c-kit, factor de crecimiento de mastocitos o factor de Steel se ha descrito (Smith, MA *et al.*, *ACTA Haematologica*, 105, 3:143, 2001) y está comercializado. El ligando de FLT-3 o Flt3-L, también denominado FL es un factor que se une al receptor flt3. Se ha descrito (Hannum C, *Nature* 368 (6472): 643-8) y está comercializado.

La TPO o trombopoyetina, también denominada factor de crecimiento de megacariocitos (MGDF) o ligando de c-Mpl se ha descrito (Kaushansky K (2006). *N. Engl. J. Med.* **354** (19): 2034-45) y está comercializada.

La expansión de HSC se puede llevar a cabo en un medio basal, que se suplementa con las mezclas de citocinas y factores de crecimiento descritos anteriormente. Un medio basal comprende habitualmente aminoácidos, fuentes de carbono, vitaminas, proteínas séricas (p. ej., albúmina), sales inorgánicas, cationes divalentes, tampones y cualquier otro elemento adecuado para su uso en la expansión de HSC. Algunos ejemplos de dicho medio basal apropiadas para un método de expansión de HSC incluyen, sin carácter limitante, StemSpan® SFEM - medio de expansión exento de suero (StemCell Technologies, Vancouver, Canadá), StemSpan® H3000 - medio definido (StemCell Technologies, Vancouver, Canadá), CellGro® SCGM (CellGenix, Freiburg Alemania), StemPro®-34 SFM (Invitrogen).

En un ejemplo, el compuesto de la divulgación o el agente capaz de reducir la actividad y/o la expresión de receptor de hidrocarburos arílicos y/o un efector posterior de la vía del receptor de hidrocarburos arílicos, se administra durante el método de expansión de dicha población celular inicial con una concentración apropiada para la expansión de HSC. En un ejemplo específico, dicho compuesto o agente modulador de AhR se administra con una concentración comprendida entre 1 pM y 100 µM, por ejemplo, entre 10 pM y 10 µM, o entre 100 pM y 1 µM.

En un ejemplo específico en el que una población celular inicial consta esencialmente de células enriquecidas en CD34+ de una o dos unidades sanguíneas de cordón, las células se cultivan en condiciones para la expansión de HSC de aproximadamente 3 días a aproximadamente 90 días, por ejemplo, entre 7 y 21 días y/o hasta que se obtengan el factor de expansión indicado y las poblaciones celulares características. En un ejemplo específico, las células se cultivan en condiciones para la expansión de HSC no más de 21 días, 14 días o 7 días.

En un ejemplo, la población celular inicial se cultiva durante un tiempo suficiente para alcanzar un número absoluto de células CD34+ de al menos 10^5 , 10^6 , 10^7 , 10^8 o 10^9 células. En otro ejemplo, dicha población celular inicial se cultiva durante un tiempo suficiente para obtener una expansión en un factor de 10 a 50 000 de células CD34+, por ejemplo, una expansión en un factor de entre 100 y 10 000.

La población celular obtenida después del método de expansión se puede utilizar sin purificación adicional o se puede someter a pasos de selección o purificación adicionales.

A continuación, la población celular puede lavarse para eliminar el compuesto de la divulgación o cualquier otro agente capaz de reducir la actividad y/o la expresión de receptor de hidrocarburos arílicos y/o un efector posterior de la vía del receptor de hidrocarburos arílicos y/o cualesquiera otros componentes del cultivo celular y resuspenderse en un medio de suspensión celular apropiado para el uso a corto plazo o en un medio de almacenamiento a largo plazo, por ejemplo, un medio adecuado para la criopreservación.

Población celular con HSC expandidas tal como se obtienen mediante el método de expansión y composiciones terapéuticas

La divulgación proporciona además una población celular con HSC expandidas, que se puede obtener o se obtiene mediante el método de expansión descrito anteriormente. En un ejemplo específico, dicha población celular se resuspende en un medio farmacéuticamente aceptable adecuado para la administración a un hospedador mamífero, con lo cual se proporciona una composición terapéutica.

El compuesto tal como se ha definido en el Compendio de la invención o un agente capaz de reducir la actividad y/o la expresión de receptor de hidrocarburos arílicos y/o un efector posterior de la vía del receptor de hidrocarburos arílicos permite la expansión de las HSC, por ejemplo, de solamente una o dos unidades sanguíneas de cordón, con el fin de proporcionar una población celular cuantitativa y cualitativamente apropiada para el injerto a corto y largo plazo eficiente en un paciente humano que lo necesite. En particular, la divulgación se refiere a una composición que comprende una población celular con HSC expandidas procedentes de no más de una o dos unidades sanguíneas de cordón, donde dicha composición terapéutica contiene una cantidad total de células de al menos 10^5 , 10^6 , 10^7 , 10^8 o 10^9 células, con entre un 20-100%, por ejemplo, entre un 40-80% de las células totales que son células CD34+. En un ejemplo relacionado, dicha composición contiene entre un 0.1-40%, por ejemplo, entre un 0.1-10% de células totales que son CD34+ Thy1+ y un 20-80% de células que son CD34+ CD45RA+. En algunos ejemplos específicos, dicha composición contiene entre un 10-95% de células que son CD38+ y entre un 5-70% de células que son CD133+.

Uso de composiciones terapéuticas

La divulgación proporciona además la población celular con HSC expandidas o su composición para su uso en un trasplante de células madre alogénico o autólogo en un sujeto mamífero.

El sujeto al que se hace referencia en la presente es, por ejemplo, un donante de médula ósea o un individuo con niveles mermados o limitados de células sanguíneas o en riesgo de tenerlos. Opcionalmente, el sujeto es un donante de médula ósea antes de la extracción de médula ósea o un donante de médula ósea después de la extracción de médula ósea. El sujeto es opcionalmente un receptor de un trasplante de médula ósea. Los métodos descritos en la

presente son particularmente útiles en sujetos que tienen una reserva de médula ósea limitada tal como sujetos ancianos o sujetos expuestos previamente a un tratamiento de supresión inmunitaria o un tratamiento mieloablato tal como quimioterapia, p. ej., para tratar una leucemia o linfomas. El sujeto, opcionalmente, tiene un nivel de células sanguíneas reducido o se encuentra en riesgo de desarrollar un nivel de células sanguíneas reducido, en comparación con un nivel de células sanguíneas de control. Tal como se utiliza en la presente, la expresión nivel de células sanguíneas de control se refiere a un nivel promedio de células sanguíneas en un sujeto antes de un evento que modifique los niveles de células sanguíneas en el sujeto o en ausencia sustancial de este. Un evento que modifica los niveles de células sanguíneas en un sujeto incluye, por ejemplo, anemia, trauma, quimioterapia, trasplante de médula ósea y terapia con radiación. Por ejemplo, el sujeto padece anemia o pérdida de sangre debido a, por ejemplo, un trauma.

La población de HSC expandidas o la composición que comprende la población celular con HSC expandidas se administra al sujeto, por ejemplo, antes, en el mismo momento, o después de la quimioterapia, la terapia con radiación o un trasplante de médula ósea. El sujeto tiene opcionalmente una médula ósea mermada relacionada con, por ejemplo, un síndrome congénito, genético o adquirido caracterizado por la pérdida de médula ósea o una médula ósea mermada. Por tanto, el sujeto es opcionalmente un sujeto que necesita hematopoyesis. Opcionalmente, el sujeto es un donante de médula ósea o es un sujeto con una médula ósea mermada o en riesgo de tenerla.

La manipulación de las células madre hematopoyéticas es útil como un tratamiento suplementario para la quimioterapia o la terapia con radiación. Por ejemplo, las HSC se localizan en la sangre periférica y posteriormente se aíslan de un sujeto que se someterá a quimioterapia y después de la terapia las células son retornadas. Por tanto, el sujeto es un sujeto que se está sometiendo o se espera que se someta a un tratamiento supresor de células inmunitarias tal como quimioterapia, terapia con radiación o que actúa como donante para un trasplante de médula ósea. La médula ósea es uno de los tejidos más prolíficos en el cuerpo y es, por tanto, a menudo el órgano que es dañado inicialmente por los fármacos de la quimioterapia y la radiación. El resultado es que la producción de células sanguíneas se destruye rápidamente durante el tratamiento con quimioterapia o radiación, y la quimioterapia o la radiación se deben detener para permitir que el sistema hematopoyético reponga las reservas de células sanguíneas antes de que el paciente vuelva a ser tratado con quimioterapia. Por tanto, tal como se ha descrito en la presente, las células sanguíneas o HSC producidas mediante los métodos descritos en la presente se administran opcionalmente a dichos sujetos que necesitan células sanguíneas adicionales.

Se proporcionan HSC expandidas con un compuesto de la divulgación o un agente capaz de reducir la actividad y/o la expresión de receptor de hidrocarburos arílicos y/o un efector posterior de la vía del receptor de hidrocarburos arílicos o las composiciones con HSC expandidas tal como se han descrito anteriormente combinadas con un agente terapéutico capaz de aumentar la proliferación de las HSC *in vivo*, *in vitro*, o *ex vivo* (por ejemplo, una molécula de bajo peso molecular, un anticuerpo o similar) y opcionalmente al menos un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable. Por agente terapéutico capaz de aumentar la proliferación de HSC se entiende: un anticuerpo agonista contra el receptor TPO (por ejemplo, sc(Fv)2 de VB22B tal como se detalla en la publicación de patente WO 2007/145227, y similares); una citocina tal como SCF, IL-6, ligando de Flt-3, TPO o un mimético de TPO (por ejemplo, tal como se describe en los documentos WO/2007/022269; WO/2007/009120; WO/2004/054515; WO/2003/103686; WO/2002/085343; WO/2002/049413; WO/2001/089457; WO/2001/039773; WO/2001/034585; WO/2001/021180; WO/2001/021180; WO/2001/017349; WO/2000/066112; WO/2000/035446; WO/2000/028987; WO/2008/028645; y similares); factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF); factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos (GM-CSF); una prostaglandina o un agonista de receptor de prostaglandinas (por ejemplo, agonista del receptor de prostaglandinas E2-1 (EP-1), agonista del receptor de prostaglandinas E2-2 (EP-2), agonista del receptor de prostaglandinas E2-3 (EP-3) y agonistas del receptor de prostaglandinas E2-4 (EP-4), tal como se detalla en la publicación de patente WO/2008/073748); tetraetilpentamina (TEPA); ligandos Notch (Delta-1); y/o un agonista de WNT. Además, el cultivo de células madre con células madre mesenquimales (MSC) previene la enfermedad del injerto contra huésped (GVHD) y puede contribuir a la expansión de células madre. Las MSC y las células madre se pueden trasplantar como un cultivo completo.

Por farmacéuticamente aceptable se entiende un material que no es indeseado desde un punto de vista biológico o de otro modo, es decir, el material se puede administrar a un sujeto o a una célula, sin provocar efectos biológicos indeseados o interaccionar de forma perjudicial con los demás componentes de la composición farmacéutica en la que está contenido. El portador o excipiente se selecciona para que minimice la degradación del principio activo y para que minimice los efectos secundarios adversos en el sujeto o la célula.

Las composiciones se formulan de una forma conveniente para su uso en los métodos descritos en la presente. La administración es por cualquier vía de la que un experto tenga constancia de que es eficaz. Por ejemplo, las composiciones se administran por vía oral, por vía parenteral (p. ej., por vía intravenosa), por inyección intramuscular, por inyección intraperitoneal, por vía transdérmica, por vía extracorpórea, por vía intranasal o por vía tópica.

El método preferido de administración es la infusión intravenosa. El número de células transfundidas tendrá en cuenta factores tales como el sexo, edad, peso, los tipos de enfermedad o trastorno, la etapa del trastorno, el porcentaje de células deseadas en la población celular y la cantidad de células necesarias para producir un efecto terapéutico. En un ejemplo particular, la composición se administra mediante infusión intravenosa y comprende al menos 10^4

células/kg, de 10^5 a $5 \cdot 10^7$ células/kg o más si es necesario. En un ejemplo específico, las células infundidas proceden todas de células sanguíneas de cordón expandidas de un único nacimiento.

- 5 Un portador farmacéuticamente aceptable para la infusión de una composición que comprende células a un paciente comprende habitualmente solución salina tamponada con un 5% de HSA o un medio basal no suplementado o un medio tal como se conoce en la técnica.

10 Para la administración oral, las composiciones toman la forma de, por ejemplo, comprimidos o cápsulas preparados mediante medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (p. ej., almidón de maíz pregelatinizado); rellenos (p. ej., lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio); lubricantes (p. ej., estearato de magnesio, talco o sílice); desintegrantes (p. ej., almidón de patata o glicolato de almidón sódico); o agentes humectantes (p. ej., laurilsulfato sódico). Los comprimidos se recubren mediante métodos muy conocidos en la técnica. Los preparados líquidos para administración oral toman la forma, por ejemplo, de soluciones, jarabes o suspensiones, o se pueden presentar como un producto seco para su constitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Dichos preparados líquidos se preparan mediante métodos convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (p. ej., jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas), agentes emulsionantes (p. ej., lecitina o acacia); vehículos no acuosos (p. ej., aceite de almendras, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados); y conservantes (p. ej., metilo o *p*-hidroxibenzoatos de propilo o ácido sórbico). Los preparados contienen opcionalmente sales tamponantes, agentes saborizantes, colorantes y edulcorantes según proceda.

25 Las composiciones se formulan para la administración parenteral por inyección, p. ej., mediante inyección de bolo o infusión continua. Las formulaciones para la inyección se presentan en forma farmacéutica unitaria, p. ej., en ampollas o en recipientes multidosis, con un conservante añadido o sin él. Las composiciones toman formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo se encuentra en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, p. ej., agua estéril, exenta de pirógenos, antes del uso. Por lo general, el agua, un aceite adecuado, solución salina, dextrosa acuosa (glucosa) y soluciones de azúcares relacionadas y glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicoles son portadores adecuados para soluciones parenterales. Las soluciones para administración parenteral contienen, por ejemplo, una sal hidrosoluble del principio activo, agentes estabilizantes adecuados y, si es necesario, sustancias tamponantes. Los agentes antioxidantes tales como bisulfato sódico, sulfito sódico o ácido ascórbico, solos o combinados, son agentes estabilizantes adecuados. También se utilizan opcionalmente ácido cítrico y sus sales y ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) sódico. Además, las soluciones parenterales contienen opcionalmente conservantes tales como cloruro de benzalconio, metil- o propilparabeno y clorobutanol. Los portadores farmacéuticamente aceptables se describen en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21.^a Edición, David B. Troy, ed., Lippicott Williams & Wilkins (2005), que se incorpora por referencia en su totalidad al menos para el material relacionado con portadores y composiciones farmacéuticas.

40 Las composiciones se formulan opcionalmente como un preparado de absorción lenta. Dichas formulaciones de acción prolongada se administran opcionalmente por implantación. De este modo, por ejemplo, las composiciones se formulan con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados moderadamente solubles, por ejemplo, una sal moderadamente soluble. Las composiciones se aplican o se integran con implantes junto con un implante quirúrgico o después de este.

45 Además, se emplean métodos farmacéuticos estándar para controlar la duración de la acción. Estos incluyen preparados de liberación controlada y macromoléculas apropiadas, por ejemplo, polímeros, poliésteres, poliaminoácidos, polivinilpirrolidona, acetato de viniltileno, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o sulfato de protamina. La concentración de macromoléculas así como los métodos de incorporación se ajustan para obtener una liberación controlada. Opcionalmente, el agente se incorpora en partículas de materiales poliméricos tales como poliésteres, poliaminoácidos, hidrogeles, ácido poliláctico o copolímeros de acetato de viniltileno. Además de incorporarse, estos agentes se utilizan opcionalmente para atrapar el compuesto en microcápsulas.

55 Una composición para su uso en los métodos descritos en la presente se formula opcionalmente como una formulación de liberación sostenida y/o programada. Dichas formulaciones de liberación sostenida y/o programada se preparan con medios de liberación sostenida o dispositivos de suministro que son muy conocidos por los expertos en la técnica. Las composiciones se utilizan para proporcionar una liberación lenta o sostenida de uno o más de los principios activos utilizando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas o una combinación de estos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Las formulaciones de liberación sostenida se seleccionan para su uso con las composiciones descritas en la presente. Por tanto, se utilizan formas farmacéuticas unitarias únicas adecuadas para la administración oral tales como, sin carácter limitante, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel, pastillas, polvos que estén adaptados para la liberación sostenida.

Las composiciones se suministran opcionalmente mediante un sistema de liberación controlada. Por ejemplo, la composición se administra utilizando infusión intravenosa, una bomba osmótica implantable, liposomas u otros modos de administración. Un sistema de liberación controlada se sitúa próximo al objetivo.

Opcionalmente, es deseable administrar la composición localmente, es decir, al área que necesita tratamiento. Por ejemplo, la composición se administra por inyección en la médula ósea de un hueso largo, por ejemplo. La administración local se consigue, por ejemplo, mediante infusión local durante la cirugía, aplicación tópica (p. ej., junto con un vendaje para las heridas después de una cirugía), inyección, catéter, supositorio o implante. Un implante es de un material poroso, no poroso o gelatinoso, que incluye membranas tales como membranas silásticas o fibras.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se administran mediante cualquier medio convencional disponible para su uso junto con agentes farmacéuticos, ya sea como principios activos terapéuticos individuales o en una combinación de principios activos terapéuticos. Opcionalmente, se administran solos, pero por lo general se administran con un portador farmacéutico seleccionado basándose en la ruta elegida de administración y la práctica farmacéutica estándar.

Los compuestos descritos en la presente se proporcionan en una forma farmacéuticamente aceptable que incluye sales farmacéuticamente aceptables y derivados de estas. La expresión forma farmacéuticamente aceptable se refiere a composiciones que incluyen los compuestos descritos en la presente que por lo general son seguras, relativamente no tóxicas y no son indeseadas desde un punto de vista biológico ni de otro modo. Estas composiciones incluyen opcionalmente portadores o estabilizantes farmacéuticamente aceptables que no son tóxicos para la célula o el sujeto que se expone a ellos en las dosis y concentraciones empleadas. Los ejemplos de portadores fisiológicamente aceptables incluyen tampones tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes que incluyen ácido ascórbico; un polipéptido de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 residuos); proteínas tales como seroalbúmina, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, arginina o lisina, monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos que incluyen glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes tales como EDTA; alcoholes de un azúcar tales como manitol o sorbitol, contraiones formadores de sales tales como sodio y/o tensioactivos no iónicos tales como TWEEN™ (Uniqema, Reino Unido), polietilenglicol (PEG) y PLURONICS™ (BASF, Alemania).

La expresión sales de ácido y derivados farmacéuticamente aceptables se refiere a sales y derivados de los compuestos de Fórmula I descritos en la presente que conservan la eficacia biológica y las propiedades tal como se han descrito y que no son indeseadas desde un punto de vista biológico o de otro modo. Las sales farmacéuticamente aceptables se forman, por ejemplo, con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares.

La estabilidad química de una composición que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de este se aumenta mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, un éster de ácido alcanico de un sorbitol polietoxilado (un polisorbato) se añade a una composición que contiene un compuesto de Fórmula I en una cantidad eficaz para aumentar la estabilidad química del compuesto.

Los datos obtenidos de los ensayos del cultivo celular y los estudios en animales se utilizan opcionalmente para formular un intervalo de dosis para el uso en seres humanos. La dosis de dichos compuestos se encuentra preferentemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen poca o nula toxicidad. La dosis varía dentro de este intervalo dependiendo de la forma farmacéutica empleada y la vía de administración utilizada. Para cualquier compuesto utilizado en los métodos proporcionados, la dosis terapéuticamente eficaz se estima inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular.

También se describe en la presente un paquete o kit que comprende uno o más recipientes llenados con uno o más de los ingredientes descritos en la presente. Dichos kits comprenden opcionalmente soluciones y tampones según se necesite o se desee. El kit incluye opcionalmente una población expandida de células madre preparadas mediante los métodos descritos anteriormente o puede contener recipientes o composiciones para preparar una población expandida de HSC. En particular, la divulgación proporciona un kit para expandir células madre hematopoyéticas, que comprenden un compuesto tal como se define en el Compendio de la invención e instrucciones para el uso de dicho compuesto en un método para la expansión de HSC y, opcionalmente, una o más citocinas o factores de crecimiento o medios para el crecimiento celular, en particular medios para el crecimiento de células madre hematopoyéticas tal como se han descrito anteriormente. El kit puede comprender además anticuerpos para monitorizar la producción de las células tales como anticuerpos anti-CD34, anti-CD133, anti-CD38, anti-CD45RA y/o anti-Thy1. En un ejemplo específico, dicho kit incluye además una o más citocinas y factores de crecimiento del grupo compuesto por IL6, SCF, FLT3-L-L y TPO. Opcionalmente, asociadas con dicho o dichos paquetes o kits se encuentran instrucciones para su uso.

También se describe un kit para proporcionar una cantidad eficaz de un compuesto de la divulgación para aumentar las HSC en un sujeto que comprende una o más dosis del compuesto para su uso durante un periodo de tiempo, donde el número total de dosis del compuesto de la divulgación en el kit es igual a la cantidad eficaz suficiente para aumentar las HSC en un sujeto. El periodo de tiempo es de aproximadamente uno a varios días o semanas o meses. Por tanto, el periodo de tiempo es de al menos aproximadamente 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 20, 21, 30 o 60 días o más o cualquier número de días entre uno y 90.

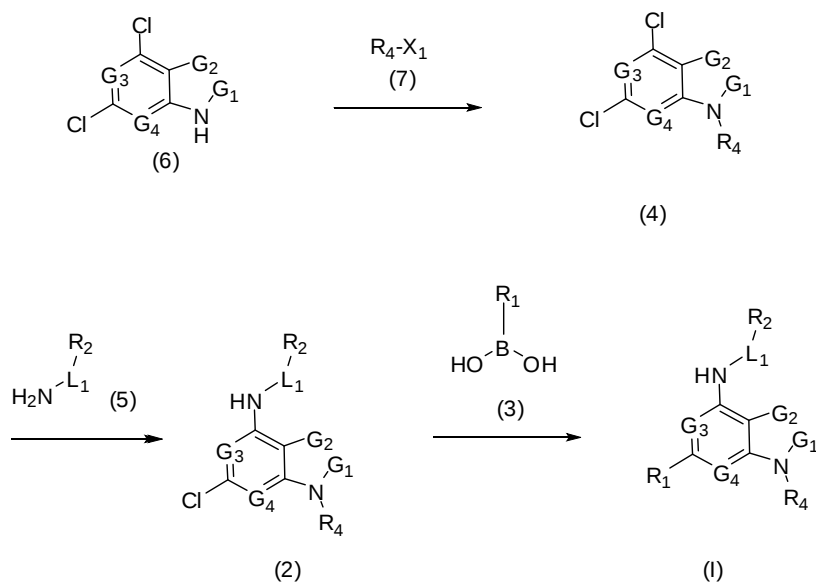
Procesos para preparar los compuestos de la divulgación

La presente divulgación también incluye procesos para la preparación de los compuestos descritos en la presente. En las reacciones descritas, puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos, por ejemplo hidroxilo, amino, imino, tio o carboxilo, en el lugar donde se desea que se encuentren en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Los grupos protectores convencionales se pueden utilizar de conformidad con la práctica estándar, por ejemplo, remítase a T.W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991.

Los siguientes esquemas de reacción 1-5 detallan la preparación de los compuestos de la divulgación. Un experto en la técnica apreciará que, después de la introducción mediante los métodos detallados más adelante, cualquiera de los grupos R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , y L_1 se puede elaborar más, opcionalmente, mediante transformaciones conocidas para llegar a los compuestos finales deseados de Fórmula I.

Los compuestos de Fórmula I se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 1:

Esquema de reacción 1:

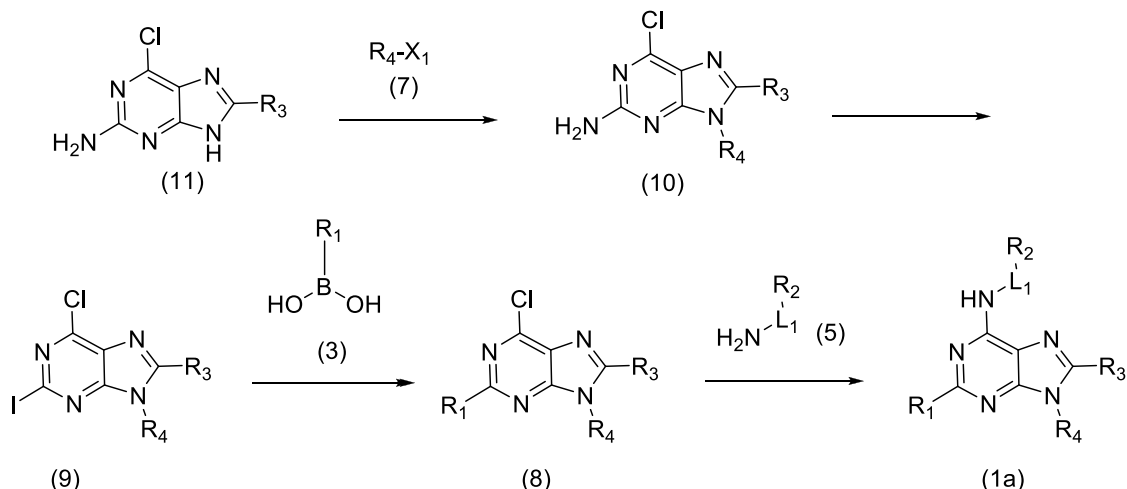


en el que G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , R_1 , R_2 y R_4 son tal como se definen para la Fórmula I en el Compendio de la invención y L de la Fórmula I se define en el esquema de reacción como $-NH-L_1-$ que es equivalente a, por ejemplo, $-NR_{5a}(CH_2)_{0-3}-$ donde R_{5a} es hidrógeno y $-(CH_2)_{0-3}-$ es L_1 .

Los Compuestos de Fórmula I se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula 2 con un compuesto de Fórmula 3 en presencia de un catalizador adecuado (p. ej., $Pd_2(dba)_3$, o similar) en presencia de un ligando apropiado (p. ej., cloruro de 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazolio), una base adecuada (p. ej., CS_2CO_3 , o similar) y un disolvente apropiado (p. ej., 1,4-dioxano) a una temperatura de aproximadamente 80 a 100 °C durante de 2 a aproximadamente 48 horas. Los compuestos de Fórmula 2, a su vez, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula 4 con un ligero exceso de un compuesto de amina de Fórmula 5 en un disolvente apropiado (p. ej., isopropanol) a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente 80 °C. Los Compuestos de Fórmula 4 se pueden preparar mediante alquilación de un compuesto de Fórmula 6 con un agente alquilante adecuado 7, en el que X_1 es cloro, bromo, yodo o un éster de sulfonato, en presencia de una base adecuada (p. ej., hidruro sódico o carbonato potásico), en un disolvente adecuado (p. ej., DMF) a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 80 °C. Como alternativa, la reacción se puede llevar a cabo en condiciones de Mitsunobu utilizando un alcohol adecuado R_4-OH en presencia de una fosfina adecuada (p. ej., trifenilfosfina) y azodicarboxilato (p. ej., dietilazodicarboxilato), en un disolvente inerte tal como THF o tolueno a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente temperatura ambiente.

Los compuestos de Fórmula Ia, en los que G₁ es CR₃ y en los que todos los demás grupos G son N, también se pueden mediante el procedimiento del siguiente Esquema de reacción 2:

Esquema de reacción 2:

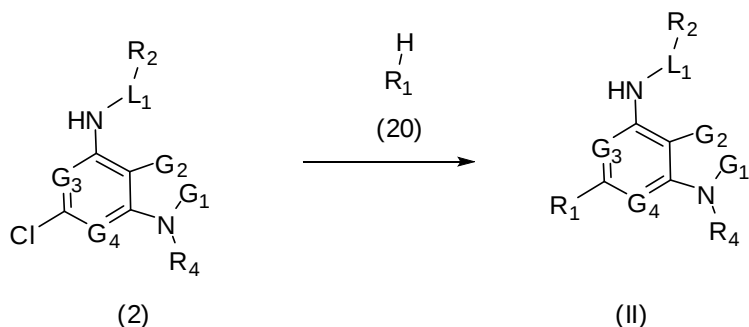


en el que R₁, R₂, R₃ y R₄ son tal como se definen para la Fórmula I en el Compendio de la invención y L de la Fórmula I se define en el esquema de reacción como -NH-L₁- que es equivalente a, por ejemplo, -NR_{5a}(CH₂)₀₋₃- donde R_{5a} es hidrógeno y -(CH₂)₀₋₃- es L₁.

Los Compuestos de Fórmula I se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula 8 con un compuesto amino de Fórmula 5 en un disolvente apropiado (p. ej., isopropanol), a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 100 °C. Los Compuestos de Fórmula 8 se pueden preparar, a su vez, haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula 9 con un compuesto de Fórmula 3 en presencia de un catalizador adecuado (p. ej., Pd(Ph₃P)₄, Pd₂(dba)₃, o similar), opcionalmente en presencia de un ligando apropiado (p. ej., cloruro de 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazolio), una base adecuada (p. ej., Cs₂CO₃, o similar) y un disolvente apropiado (p. ej., 1,4-dioxano) a una temperatura de aproximadamente 80 a 100 °C durante de 2 a aproximadamente 48 horas. Los compuestos de Fórmula 9, a su vez, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula 10 con una mezcla de diyodometano, yoduro de cobre (I) y un nitrito de alquilo (nitrito de isoamilo), opcionalmente en presencia de un disolvente inerte, a una temperatura de aproximadamente 50 a 100 °C. Los Compuestos de Fórmula 10 se pueden preparar mediante alquilación de un compuesto de Fórmula 11 con un agente alquilante adecuado 7, en el que X₁ es cloro, bromo, yodo o un éster de sulfonato, en presencia de una base adecuada (p. ej., hidruro sódico o carbonato potásico), en un disolvente adecuado (p. ej., DMF) a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 80 °C. Como alternativa, la reacción se puede llevar a cabo en condiciones de Mitsunobu utilizando un alcohol adecuado R₄-OH en presencia de una fosfina adecuada (p. ej., trifenilfosfina) y azodicarboxilato (p. ej., azodicarboxilato de dietilo), en un disolvente inerte tal como THF o tolueno a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente temperatura ambiente.

Los Compuestos de Fórmula II, que son un subconjunto de compuestos de Fórmula I en los que R₁ es un heterociclilo unido en N o un heteroarilo unido en N, se pueden preparar tal como se detalla en el siguiente Esquema de reacción 3:

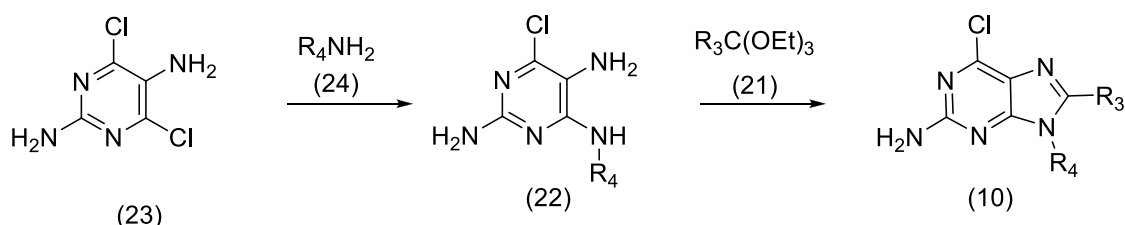
Esquema de reacción 3:



G₁, G₂, G₃, G₄, R₁, R₂ y R₄ son tal como se definen para la Fórmula I en el Compendio de la invención y L de la Fórmula I se define en el esquema de reacción como -NH-L₁- que es equivalente a, por ejemplo, -NR_{5a}(CH₂)₀₋₃- donde R_{5a} es hidrógeno y -(CH₂)₀₋₃- es L₁. Los Compuestos de Fórmula II se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula 2 con un compuesto de Fórmula 20 en presencia de un exceso de amina cíclica o heterociclo que porta NH (por ejemplo, pirazol sustituido, imidazol sustituido, y similares), a una temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 250 °C, durante de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas, opcionalmente en presencia de una base tal como hidruro sódico o DBU.

Los compuestos de Fórmula 10 en los que G₁ es CR₃ y en los que todos los demás grupos G son N, también se pueden preparar mediante el procedimiento del siguiente Esquema de reacción 4:

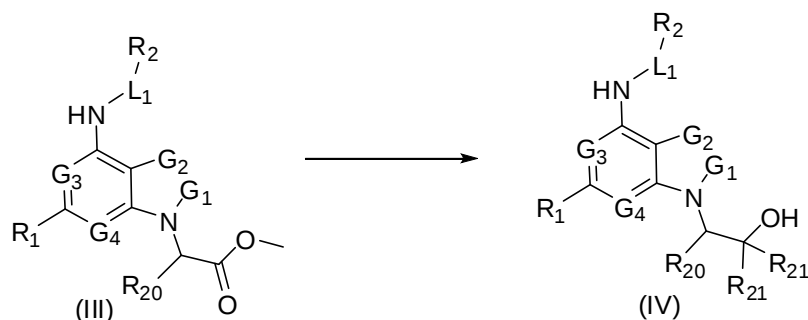
Esquema de reacción 4:



en el que R₃ y R₄ son tal como se define para la Fórmula I en el Compendio de la invención. Los Compuestos de Fórmula 10 se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en el *J. Med. Chem.*, 1972, 456, y el *J. Med. Chem.*, 1992, 4180. Un compuesto ortoéster de Fórmula 21 se hace reaccionar con un compuesto de Fórmula 22, opcionalmente en presencia de un ácido tal como ácido acético a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 150 °C, durante de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 h. Un compuesto de Fórmula 22 se puede preparar, a su vez, haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula 23 con un compuesto amina primaria de Fórmula 24, opcionalmente en presencia de un ácido tal como pTSA o una base tal como trietilamina o DBU, a una temperatura de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 °C.

Los compuestos de Fórmula IV se pueden preparar tal como se detalla en el siguiente Esquema de reacción 5:

Esquema de reacción 5:



en el que G₁, G₂, G₃, G₄, R₁ y R₂ son tal como se definen para la Fórmula I en el Compendio de la invención y L de la Fórmula I se define en el esquema de reacción como -NH-L₁- que es equivalente a, por ejemplo, -NR_{5a}(CH₂)₀₋₃- donde R_{5a} es hidrógeno y -(CH₂)₀₋₃- es L₁. R₂₀ y R₂₁ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁-C₄. Un compuesto de Fórmula IV, en el que R₂₁ es hidrógeno, se puede preparar a partir de un compuesto de Fórmula III mediante tratamiento con un agente reductor adecuado tal como hidruro de litio y aluminio o hidruro de diisobutilo y aluminio, en un disolvente adecuado tal como THF o tolueno, a una temperatura de aproximadamente -78°C a aproximadamente 50°C. La reacción tarda de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 16 h en completarse. Un compuesto de Fórmula IV, en el que R₂₁ es un alquilo inferior, se puede preparar mediante tratamiento de un compuesto de Fórmula III con un alquililitio o un reactivo de Grignard, en un disolvente adecuado tal como éter o tetrahidrofurano, a una temperatura de aproximadamente -78°C a aproximadamente 50°C. La reacción tarda de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 16 h en completarse.

Se pueden encontrar ejemplos detallados de un compuesto de Fórmula I en los Ejemplos, más adelante.

Procesos adicionales para preparar los compuestos de la divulgación

Un compuesto de la divulgación se puede preparar como una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto con un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente

aceptable. Como alternativa, una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la divulgación se puede preparar haciendo reaccionar la forma de ácido libre del compuesto con una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable. Como alternativa, las formas de sal de los compuestos de la divulgación se pueden preparar utilizando sales de los materiales de partida o de los intermedios.

5 Por ejemplo, las formas de sal de 4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol (Ejemplo 1, más adelante) se sintetizaron de la siguiente manera:

10 Sal de mesilato: La base libre de 4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol (0.60 g; 1.40 mmol) se disuelve en 12 mL de acetona a 50°C. Se añade ácido metanosulfónico (0.137 g; 1.40 mmol) gota a gota. La cristalización tiene lugar rápidamente. Se deja enfriar la suspensión blanca durante aproximadamente 30 minutos con enfriamiento hasta temperatura ambiente. La suspensión densa se agita durante 18 horas a temperatura ambiente y se filtra. El sólido se lava con acetona (6 mL) en tres porciones y se seca en primer lugar durante aproximadamente 3 horas a 50 °C/aprox. 10 mbar y posteriormente durante aproximadamente 16 horas a 80 °C/aprox. 10 mbar. El material tiene un punto de fusión a aproximadamente 233 °C con una entalpía de fusión de 98 g/J. El material producido presentaba una pérdida al secarse de un 0.2%. La captación de agua se estimó por termogravimetría después de la exposición a una humedad relativa (80% de hr) durante 24 horas. Se observó una captación de agua de un 0.4%.

20 En otra realización, la invención proporciona una sal de mesilato del compuesto del Ejemplo 1. En una realización adicional, la invención proporciona la sal de mesilato del compuesto del Ejemplo 1 que comprende los siguientes picos de difracción de rayos X de polvos (Ángulo 2-Theta °): 6.4, 6.7, 18.3, 18.6, 26.9; y que en una realización adicional comprende los siguientes picos de difracción de rayos X de polvos (Ángulo 2-Theta °): 6,4, 6,7, 10,3, 12,9, 16,4, 18,3, 25,8, 26,5, 26,9.

25 En una realización adicional, la invención proporciona la sal de mesilato del compuesto del Ejemplo 1 que tiene el patrón de difracción de rayos X de polvos mostrado en la Figura 3 en la presente.

30 Sal de tosilato: La base libre de 4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol (0.60 g; 1.40 mmol) se disuelve en 12 mL a 50°C. Se añade una solución de ácido *para*-toluenosulfónico monohidratado (0.271 g; 1.40 mmoles) en acetona (1.2 ml) gota a gota. La solución se siembra a 50 °C y la cristalización tiene lugar rápidamente. La suspensión se deja enfriar durante aproximadamente 30 minutos hasta temperatura ambiente y se agita durante aproximadamente 18 horas. Después de la filtración, el sólido se lava con acetona (6 mL) en tres porciones y se seca en primer lugar durante aproximadamente 3 horas a 50 °C/aprox. 10 mbar y posteriormente durante aproximadamente 16 horas a 80 °C/aprox. 10 mbar. El material tiene un punto de fusión a aproximadamente 233 °C con una entalpía de fusión de 88 g/J. El material producido presentaba una pérdida al secarse de un 0.2%. La captación de agua se estimó por Termogravimetría tras la exposición a humedad relativa (80% de hr) durante 24 horas. Se observó una captación de agua de un 0.4%.

40 En otra realización, la invención proporciona una sal de tosilato del compuesto del Ejemplo 1. En una realización adicional, la invención proporciona la sal de tosilato del compuesto del Ejemplo 1 que comprende los siguientes picos de difracción de rayos X de polvos (Ángulo 2-Theta °): 6.2, 13.3, 16.7, 19.5, 25.4; y que en una realización adicional comprende los siguientes picos de difracción de rayos X de polvos: 6,2, 7,6, 12,4, 13,3, 15,1, 16,7, 17,7, 19,5, 20,2, 24,6, 24,9, 25,4, 25,6.

45 En una realización adicional, la invención proporciona la sal de tosilato del compuesto del Ejemplo 1 que tiene el patrón de difracción de rayos X de polvos mostrado en la Figura 4 en la presente.

50 Sal de sulfato: La base libre de 4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol (0.60 g; 1.40 mmol) se disuelve en 10 mL de acetona y 1 mL de agua a aproximadamente 55°C. Se añade una solución de ácido sulfúrico (0.280 g; 2.79 mmoles) en 1 mL de agua gota a gota. La cristalización tiene lugar rápidamente. La suspensión se deja enfriar durante aproximadamente 30 minutos con enfriamiento hasta temperatura ambiente, se agita durante aproximadamente 18 horas y se filtra. La masa húmeda retenida en el filtro se lava con 6 mL de acetona en tres porciones y se seca en primer lugar durante aproximadamente 3 horas a 50 °C/aprox. 10 mbar y posteriormente durante aproximadamente 16 horas a 80 °C/aprox. 10 mbar. El material tiene un punto de fusión a aproximadamente 224 °C con una entalpía de fusión de 91 g/J. El material producido presentaba una pérdida al secarse inferior a un 0.05%. La captación de agua se estimó por Termogravimetría tras la exposición a humedad relativa (80% de hr) durante 24 horas. Se observó una captación de agua de un 0.2%.

60 En otra realización, la invención proporciona una sal de sulfato del compuesto del Ejemplo 1. En una realización adicional, la invención proporciona la sal de sulfato del compuesto del Ejemplo 1 que comprende los siguientes picos de difracción de rayos X de polvos (Ángulo 2-Theta °): 6.5, 6.8, 10.7, 13.5, 26.4, 27.6; y que en una realización adicional comprende los siguientes picos de difracción de rayos X de polvos (Ángulo 2-Theta °): 6,5, 6,8, 10,7, 13,1, 13,5, 18,6, 18,8, 20,8, 26,4, 27,1, 27,6.

65 En una realización adicional, la invención proporciona la sal de sulfato del compuesto del Ejemplo 1 que tiene el patrón de difracción de rayos X de polvos mostrado en la Figura 6 en la presente.

Sal de esilato: La base libre de 4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)eti)fenol (0.60 g; 1.40 mmol) se disuelve en 12 mL de acetona a 50°C. Se añade ácido etanosulfónico (0.155 g; 1.40 mmol) gota a gota. La cristalización tiene lugar rápidamente. Se deja enfriar la suspensión blanca resultante durante aproximadamente 30 minutos hasta temperatura ambiente. La suspensión se agita durante aproximadamente 18 horas a temperatura ambiente y se filtra. El sólido se lava con 6 mL de acetona en tres porciones y se seca en primer lugar durante aproximadamente 3 horas a 50°C / aprox. 10 mbar y posteriormente durante aproximadamente 16 horas a 80°C / aprox. 10 mbar. El material tiene un punto de fusión a aproximadamente 231 °C con una entalpía de fusión de 76 g/J. El material producido presentaba una pérdida al secarse de un 0.6%. La captación de agua se estimó por Termogravimetría tras la exposición a humedad relativa (80% de hr) durante 24 horas. Se observó una captación de agua de un 0.05%.

En otra realización, la invención proporciona una sal de esilato del compuesto del Ejemplo 1. En una realización adicional, la invención proporciona la sal de esilato del compuesto del Ejemplo 1 que comprende los siguientes picos de difracción de rayos X de polvos (Ángulo 2-Theta °): 6.3, 9.9, 18.4, 25.3, 26.1; y que en una realización adicional comprende los siguientes picos de difracción de rayos X de polvos (Ángulo 2-Theta °): 6.3, 9.9, 17.1, 17.9, 18.4, 19.0, 22.0, 25.3, 26.1, 27.1.

En una realización adicional, la invención proporciona la sal de mesilato del compuesto del Ejemplo 1 que tiene el patrón de difracción de rayos X de polvos mostrado en la Figura 8 en la presente.

Sal de bromhidrato: La base libre de 4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)eti)fenol (0.60 g; 1.40 mmol) se disuelve en 6 mL de DMF a 65°C. Se añade ácido bromhídrico al 48% (0.235 g; 1.40 mmol) gota a gota. La solución se deja enfriar durante aproximadamente 30 minutos hasta temperatura ambiente. Se añaden semillas a 55 °C y la cristalización tiene lugar lentamente. La suspensión se agita durante aproximadamente 18 horas a temperatura ambiente y se filtra. El sólido se lava con 4 mL de DMF/agua 1:1 y 6 mL de agua. La sal se seca en primer lugar durante aproximadamente 3 horas a 50 °C / aprox. 10 mbar y posteriormente durante aproximadamente 16 horas a 80°C / aprox. 10 mbar. El material tiene un punto de fusión a aproximadamente 285 °C con una entalpía de fusión de 119 g/J. El material producido presentaba una pérdida al secarse de un 1.0%. La captación de agua se estimó por Termogravimetría tras la exposición a humedad relativa (80% de hr) durante 24 horas. No se observó captación de agua.

En otra realización, la invención proporciona una sal bromhidrato del compuesto del Ejemplo 1. En una realización adicional, la invención proporciona la sal bromhidrato del compuesto del Ejemplo 1 que comprende los siguientes picos de difracción de rayos X de polvos (Ángulo 2-Theta °): 7.0, 25.9, 26.8, 27.9; y que en una realización adicional comprende los siguientes picos de difracción de rayos X de polvos (Ángulo 2-Theta °): 7.0, 11.4, 13.3, 21.4, 23.4, 25.9, 26.4, 26.8, 27.9.

En una realización adicional, la invención proporciona la sal bromhidrato del compuesto del Ejemplo 1 que tiene el patrón de difracción de rayos X de polvos mostrado en la Figura 9 en la presente.

Sal de orotato: La base libre de 4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol (0.60 g; 1.40 mmoles) y ácido orótico (0.222 g; 1.40 mmoles) se disuelven en 7.8 mL de NMP (1-metil-2-pirrolidona) a 85°C. La solución se enfría hasta 60°C y se añaden 6 mL de agua gota a gota durante aproximadamente 5 minutos. La suspensión blanca resultante se deja enfriar durante aproximadamente 30 minutos hasta temperatura ambiente y se agita durante 18 horas. Después de la filtración, la masa húmeda retenida en el filtro se lava con 4 mL de NMP/agua 1:1 en dos porciones y 6 mL de agua en tres porciones. El sólido se seca en primer lugar durante aproximadamente 3 horas a 50°C / aprox. 10 mbar y posteriormente durante aproximadamente 16 horas a 80°C / aprox. 10 mbar. El material tiene un punto de fusión a aproximadamente 240 °C con una entalpía de fusión de 130 g/J. El material producido presentaba una pérdida al secarse inferior a un 0.05%. La captación de agua se estimó por Termogravimetría tras la exposición a humedad relativa (80% de hr) durante 24 horas. Se observó una captación de agua de un 1.7%.

En otra realización, la invención proporciona una sal de orotato del compuesto del Ejemplo 1. En una realización adicional, la invención proporciona la sal de orotato del compuesto del Ejemplo 1 que comprende los siguientes picos de difracción de rayos X de polvos (Ángulo 2-Theta °): 7.1, 16.3, 19.2, 23.5, 25.6, 26.9; y que en una realización adicional comprende los siguientes picos de difracción de rayos X de polvos (Ángulo 2-Theta °): 7.1, 14.4, 16.3, 18.6, 19.2, 21.7, 23.0, 23.5, 25.6, 26.9, 28.7.

En una realización adicional, la invención proporciona la sal de orotato del compuesto del Ejemplo 1 que tiene el patrón de difracción de rayos X de polvos mostrado en la Figura 10 en la presente.

Sal de hemifumarato: La base libre de 4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)eti)fenol (0.60 g; 1.40 mmol) se disuelve en 18 mL de metanol a 65°C. Se añaden ácido fumárico (0.164 g; 1.40 mmol) y 6 mL de metanol. La solución se deja enfriar durante aproximadamente 30 minutos hasta temperatura ambiente. Se añaden algunos cristales de siembra a 60 °C y la cristalización tiene lugar lentamente. La suspensión se agita durante 18

horas a temperatura ambiente y se filtra. El sólido se lava con 6 mL de metanol en tres porciones y se seca en primer lugar durante aproximadamente 3 horas a 50°C / aprox. 10 mbar y posteriormente durante aproximadamente 16 horas a 80°C /aprox. 10 mbar. El material tiene un punto de fusión a aproximadamente 232 °C con una entalpía de fusión de 83 g/J. El material producido presentaba una pérdida al secarse inferior a un 0.05%. La captación de agua se estimó por Termogravimetría tras la exposición a humedad relativa (80% de hr) durante 24 horas. Se observó una captación de agua de un 0.3%.

En otra realización, la invención proporciona una sal de hemifumarato del compuesto del Ejemplo 1. En una realización adicional, la invención proporciona la sal de hemifumarato del compuesto del Ejemplo 1 que comprende los siguientes picos de difracción de rayos X de polvos (Ángulo 2-Theta °): 7.2, 8.7, 14.4, 15.8, 17.4, 19.0, 23.7; y que en una realización adicional comprende los siguientes picos de difracción de rayos X de polvos (Ángulo 2-Theta °): 7,2, 8,7, 10,8, 14,4, 15,8, 17,4, 17,8, 19,0, 20,1, 23,7, 27,5.

En una realización adicional, la invención proporciona la sal de hemifumarato del compuesto del Ejemplo 1 que tiene el patrón de difracción de rayos X de polvos mostrado en la Figura 11 en la presente.

Sal de besilato: La base libre de 4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol (0.60 g; 1.40 mmol) se disuelve en 12 mL de acetona a 50°C. Se añade una solución de ácido bencenosulfónico (0.225 g; 2.79 mmoles) en 1.2 mL de acetona gota a gota. Se añaden cristales de siembra a 48 °C y la cristalización tiene lugar lentamente. La suspensión se deja enfriar durante aproximadamente 30 minutos hasta temperatura ambiente. La suspensión densa se agita durante aproximadamente 18 horas a temperatura ambiente y se filtra. La sal se lava con 6 mL de acetona en tres porciones y se seca en primer lugar durante aproximadamente 3 horas a 50°C / aprox. 10 mbar y posteriormente durante aproximadamente 16 horas a 80 °C /aprox. 10 mbar. El material tiene un punto de fusión a aproximadamente 219 °C con una entalpía de fusión de 92 g/J. El material producido presentaba una pérdida al secarse de un 0.3%. La captación de agua se estimó por Termogravimetría tras la exposición a humedad relativa (80% de hr) durante 24 horas. Se observó una captación de agua de aproximadamente un 0.05%.

En otra realización, la invención proporciona una sal de besilato del compuesto del Ejemplo 1. En una realización adicional, la invención proporciona la sal de besilato del compuesto del Ejemplo 1 que comprende los siguientes picos de difracción de rayos X de polvos (Ángulo 2-Theta °): 6.2, 7.7, 17.7, 25.5; y que en una realización adicional comprende los siguientes picos de difracción de rayos X de polvos (Ángulo 2-Theta °): 6,2, 7,7, 15,2, 16,7, 17,1, 17,7, 19,8, 20,2, 24,9, 25,2, 25,5.

En una realización adicional, la invención proporciona la sal de besilato del compuesto del Ejemplo 1 que tiene el patrón de difracción de rayos X de polvos mostrado en la Figura 7 en la presente.

Sal de napadisilato: Se disuelven la base libre de 4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol (0.60 g; 1.40 mmoles) y 0.259 g de ácido 1,5-naftalenodisulfónico (0.70 mmoles) en 9 mL de DMF a 87 °C. La solución transparente se deja enfriar durante aproximadamente 30 minutos hasta temperatura ambiente. Se añaden semillas a 65 °C y la cristalización tiene lugar lentamente. La suspensión se agita durante aproximadamente 18 horas a temperatura ambiente y se filtra. El sólido se lava con 4 mL de DMF/agua 1:1 en dos porciones y 6 mL de agua en tres porciones. La sal se seca en primer lugar durante aproximadamente 3 horas a 50 °C / aprox. 10 mbar y posteriormente durante aproximadamente 16 horas a 80 °C /aprox. 10 mbar. El material tiene un punto de fusión a aproximadamente 304 °C con una entalpía de fusión de 83 g/J. Se observa un fenómeno endotérmico amplio a 107 °C que se podría atribuir a la pérdida de agua. El material producido presentaba una pérdida al secarse de un 6.1%. La captación de agua se estimó por Termogravimetría tras la exposición a humedad relativa (80% de hr) durante 24 horas. Se observó una captación de agua inferior a un 0.05%.

En otra realización, la invención proporciona una sal de napadisilato del compuesto del Ejemplo 1. En una realización adicional, la invención proporciona la sal de napadisilato del compuesto del Ejemplo 1 que comprende los siguientes picos de difracción de rayos X de polvos (Ángulo 2-Theta °): 6.4, 9.6, 13.1, 15.7, 16.1, 26.0; y que en una realización adicional comprende los siguientes picos de difracción de rayos X de polvos (Ángulo 2-Theta °): 9,6, 13,1, 15,7, 16,1, 16,4, 20,4, 20,9, 23,7, 26,0, 26,9.

En una realización adicional, la invención proporciona la sal de napadisilato del compuesto del Ejemplo 1 que tiene el patrón de difracción de rayos X de polvos mostrado en la Figura 12 en la presente.

Sal de clorhidrato: La base libre de 4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol (0.60 g; 1.40 mmol) se disuelve en 12 mL de acetona a 55°C. Se añade ácido clorhídrico al 37% (0.138 g; 1.40 mmol) gota a gota. La cristalización tiene lugar rápidamente. La suspensión blanca se deja enfriar durante aproximadamente 30 minutos hasta temperatura ambiente y se agita durante 18 horas. Después de la filtración, el sólido se lava con 6 mL de acetona en tres porciones y se seca en primer lugar durante aproximadamente 3 horas a 50°C / aprox. 10 mbar y posteriormente durante aproximadamente 16 horas a 80°C /aprox. 10 mbar. El material muestra un evento exotérmico a aproximadamente 162 °C con una entalpía de -13.8 J/g. Este fenómeno se podría atribuir a una transformación del sólido en una modificación más estable. Se observa entonces un evento endotérmico a aproximadamente 259 °C con una entalpía de 99.7 J/g. El material producido presentaba una pérdida al secarse de un 0.6%. La captación de agua

se estimó por Termogravimetría tras la exposición a humedad relativa (80% de hr) durante 24 horas. Se observó una captación de agua de un 0.3%.

En otra realización, la invención proporciona una sal clorhidrato del compuesto del Ejemplo 1. En una realización adicional, la invención proporciona la sal clorhidrato del compuesto del Ejemplo 1 que comprende los siguientes picos de difracción de rayos X de polvos (Ángulo 2-Theta °): 6.1, 7.0, 19.8, 26.1; y que en una realización adicional comprende los siguientes picos de difracción de rayos X de polvos (Ángulo 2-Theta °): 6.1, 7.0, 18.1, 19.8, 24.7, 26.1, 27.0, 27.7.

En una realización adicional, la invención proporciona la sal de clorhidrato del compuesto del Ejemplo 1 que tiene el patrón de difracción de rayos X de polvos mostrado en la Figura 5 en la presente.

Las formas ácido libre o base libre de los compuestos de la divulgación se pueden preparar a partir de la forma de sal de adición de base o de sal de adición de ácido correspondiente, respectivamente. Por ejemplo, un compuesto de la divulgación en forma de sal de adición de ácido se puede convertir en la base libre correspondiente tratándolo con una base adecuada (p. ej., solución de hidróxido amónico, hidróxido sódico y similares). Un compuesto de la divulgación en forma de sal de adición de base se puede convertir en el ácido libre correspondiente tratándolo con un ácido adecuado (p. ej., ácido clorhídrico, etc.). La sal de nitrato del compuesto del ejemplo 1 se puede preparar utilizando métodos conocidos para el experto. El patrón de difracción de rayos X de polvos se divulga en la Fig. 2 en la presente.

Los compuestos de la divulgación en su forma no oxidada se pueden preparar a partir de N-óxidos de los compuestos de la divulgación mediante tratamiento con un agente reductor (p. ej., azufre, dióxido de azufre, trifenilfosfina, borohidruro de litio, borohidruro sódico, tribromuro, tricloruro de fósforo o similares) en un disolvente orgánico inerte adecuado (p. ej. acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso o similares) a una temperatura de 0 a 80 °C.

Los derivados profármaco de los compuestos de la divulgación se pueden preparar mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica (p. ej., para más detalles remítase a Saulnier *et al.* (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 4, p. 1985). Por ejemplo, los profármacos apropiados se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto sin derivatizar de la divulgación con un agente carbamilante adecuado (p. ej., carbanocloridato de 1,1-aciloxialquilo, carbonato de *para*-nitrofenilo, o similares).

Los derivados protegidos de los compuestos de la divulgación se pueden fabricar por medios conocidos por los expertos en la técnica. Se puede encontrar una descripción detallada de técnicas aplicables para la creación de grupos protectores y su eliminación en T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3.^a edición, John Wiley and Sons, Inc., 1999.

Los compuestos de la presente divulgación pueden convenientemente prepararse o formarse durante el proceso de la divulgación, como solvatos (p. ej. hidratos). Los hidratos de los compuestos de la presente divulgación se pueden preparar convenientemente por recristalización de una mezcla de disolventes acuosos/orgánicos, utilizando disolventes orgánicos como dioxina, tetrahidrofurano o metanol.

Los compuestos de la divulgación se pueden preparar como cada uno de sus estereoisómeros haciendo reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisoméricos, separando los diastereoisómeros y recuperando los enantiómeros ópticamente puros. Si bien la resolución de los enantiómeros se puede llevar a cabo utilizando derivados diastereoisoméricos covalentes de los compuestos de la divulgación, se prefieren los complejos disociables (p. ej., sales diastereoisoméricas cristalinas). Los diastereoisómeros tienen diferentes propiedades físicas (p. ej., puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y se pueden separar fácilmente aprovechando estas diferencias. Los diastereoisómeros se pueden separar por cromatografía o preferentemente por técnicas de separación/resolución basadas en las diferencias de solubilidad. Después el enantiómero ópticamente puro se recupera, junto con el agente de resolución, por cualquier medio práctico que no provoque racemización. Se puede encontrar una descripción más detallada de las técnicas aplicables para la resolución de estereoisómeros de los compuestos de su mezcla racémica en Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. Wilen, *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, John Wiley and Sons, Inc. 1981. Los compuestos de la divulgación también se pueden preparar como sus estereoisómeros individuales utilizando técnicas de cromatografía quiral, en particular, mediante el uso de cromatografía HPLC o SFC utilizando una fase estacionaria quiral.

Los espectros de difracción de rayos X de polvos tal como se adjuntan en la presente se obtuvieron utilizando el instrumento Bruker D8 Vario en geometría de transmisión, irradiación CuK α (30 kV, 40 mA), intervalo de medida de 2°-40° (valor 2 theta), tiempo de paso 90.3s. La calorimetría diferencial de barrido (DSC) del material amorfo del Ejemplo 1 se llevó a cabo utilizando el instrumento Perkin Elmer DSC7 con una tasa de calentamiento de 40 °C/min.

En resumen, los compuestos de Fórmula I se pueden fabricar mediante un proceso que involucra:

(a) los de los esquemas de reacción 1-5; y

(b) convertir opcionalmente un compuesto de la divulgación en una sal farmacéuticamente aceptable;

(c) convertir opcionalmente una forma de sal de un compuesto de la divulgación en una forma que no sea una sal;

(d) convertir opcionalmente una forma no oxidada de un compuesto de la divulgación en un *N*-óxido farmacéuticamente aceptable;

(e) convertir opcionalmente una forma *N*-óxido de un compuesto de la divulgación en su forma no oxidada;

(f) resolver opcionalmente un isómero individual de un compuesto de la divulgación a partir de una mezcla de isómeros;

(g) convertir opcionalmente un compuesto no derivatizado de la divulgación en un derivado profármaco farmacéuticamente aceptable; y

(h) convertir opcionalmente un derivado profármaco de un compuesto de la divulgación en su forma no derivatizada;

En la medida en que la producción de los materiales de partida no se describe particularmente, los compuestos son conocidos o se pueden preparar análogamente a métodos conocidos en la técnica o tal como se divulga en los Ejemplos posteriores.

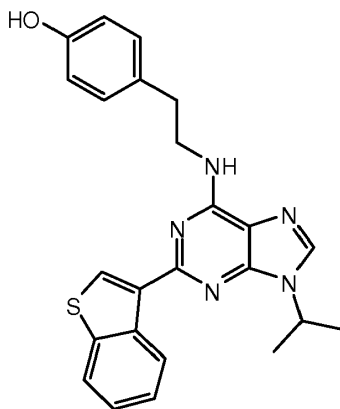
Un experto en la técnica apreciará que las transformaciones anteriores sólo son representativas de métodos para la preparación de los compuestos de la presente divulgación, y que se pueden utilizar análogamente otros métodos muy conocidos.

Ejemplos

La presente divulgación se ejemplifica adicionalmente, sin carácter limitante, mediante los siguientes ejemplos que ilustran la preparación de los compuestos de Fórmula I (Ejemplos) de acuerdo con la divulgación.

Ejemplo 1

4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol



Síntesis de 2,6-dicloro-9-isopropil-9H-purina (b): A 2,6-dicloro-9H-purina (a) (6.0 mmol) disuelta en DMF anhidra (5.0 mL) se añadió lentamente hidruro sódico (7.8 mmol) con agitación a t. a. durante 2 h. Se añadió 2-yodopropano y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con hexano/EtOAc (20:1 to 3:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (500 Mhz, CDCl₃): δ 8,15 (s, 1H), 4,91 (m, 1H), 1,63 (d, 6H).

Síntesis de 4-(2-(2-cloro-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol (c): Se mezcló 2,6-dicloro-9-isopropil-9H-purina (1.1 mmol) con tiramina (1.16 mmol) disuelta en i-PrOH (6 mL) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con hexano/EtOAc (5:1 a 1:2) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (500 Mhz, CDCl₃): δ 9,21 (a, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,73 (d, 2H), 4,87 (m, 1H), 4,03 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 1,68 (d, 6H); HRMS (EI) calculado C₁₆H₁₈ClN₅O (M + H⁺) 332,1273, encontrado 332,1278.

Síntesis de 4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol (d) Un matraz de tipo schlenk anhidrizado a la llama se cargó con 4-(2-(2-cloro-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol (0.62 mmol), ácido tianafteno-3-borónico (0.94 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.062 mmol), Cs_2CO_3 (1.25 mmol) y cloruro de 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazolio (0.125 mmol). El matraz se evacuó y se rellenó con N_2 y se añadió 1,4-dioxano anhidro (2 mL). El matraz se selló y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó directamente mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con hexano/EtOAc (20:1 a 1:4) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillento.

Como alternativa, la síntesis del Ejemplo 1 se puede llevar a cabo de la siguiente manera:

Síntesis de 2-(benzo[b]tiofen-3-il)-6-cloro-9-isopropil-9H-purina (b): Un matraz de fondo redondo se cargó con 6-cloro-2-yodo-9-isopropil-9H-purina (preparada en el Ejemplo 15c, 3.31 g, 0.0103 mol), ácido benzo[b]tiofen-3-ilborónico (2.74 g, 0.0154 mol), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1.19 g, 0.0103 mol). A esta mezcla se añadió tolueno (80 mL), etanol (25 mL) y solución de carbonato sódico acuosa (2 M, 21 mL). El matraz se selló y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla enfriada, que se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con de un 20 a un 50% de EtOAc en hexano para proporcionar el compuesto del título como un sólido, que se recrystalizó en metanol/agua 1:1. ^1H RMN (400 Mhz, DMSO- d_6): δ = 9,15 (d, 1H), 8,85 (s, 2H), 8,17 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,53 (t, 1H), 5,06 (m, 1H), 1,71 (d, 6H); MS m/z 329,0 (M + 1).

Síntesis de 4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol (c): Se suspendió 2-(benzo[b]tiofen-3-il)-6-cloro-9-isopropil-9H-purina (2.2 g, 0.0067 mol) en 2-propanol anhidro (70 mL) en un tubo a presión. Se añadió tiramina (1.01 g, 0.0074 mol). El tubo se selló y se calentó a 85 °C durante 16 h. Se añadió tiramina adicional (0.50 g, 0.0037 mol) y la mezcla se calentó a 85 °C durante 48 h. La reacción se concentró. Se añadió una solución de bicarbonato sódico acuoso al residuo, que se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con de un 50 a un 85% de EtOAc en hexano para proporcionar un sólido. El sólido se trituró con metanol para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino.

Como alternativa, la síntesis del Ejemplo 1 se puede llevar a cabo de la siguiente manera:

Síntesis de 2,6-dicloro-9-isopropil-9H-purina (b): A 2,6-dicloro-9H-purina (a) (998 g, 5.28 mmol) disuelta en DMF anhidra (5.0 L) se añadió hidruro sódico (dispersión al 60%, 254 g, 6.35 mol) con agitación a 10 °C durante 1 h. Se añadió 2-yodopropano (1595 g) y la mezcla se agitó a t.a. durante 24 h. Se añadió agua (5.0 L) y el precipitado sólido resultante se recogió y se lavó con agua (500 mL) y heptano (2 x 2.5 L). El sólido crudo se cristalizó en acetato de isopropilo (2.1 L) para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

Síntesis de 4-(2-(2-cloro-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol (c): Se añadió 2,6-dicloro-9-isopropil-9H-purina (500 g) en porciones a una mezcla agitada de tiramina (593 g), trietilamina (262 g), e i-PrOH (5.0 L) a 50 °C. La mezcla se agitó a esa temperatura durante 4 h, a continuación, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se recogió en acetato de isopropilo (6.0 L) y se lavó con una solución de ácido cítrico al 20% (2.0 L) y agua (2.0 L). La fase orgánica se concentró a sequedad, a continuación, se recogió en etanol (2.0 L) y de nuevo se concentró a sequedad. El sólido crudo se cristalizó en etanol (3.2 L) para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

Síntesis de 4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol (d) Una mezcla de 4-(2-(2-cloro-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol (950 g), ácido tianafteno-3-borónico (561 g), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (10.1 g), carbonato potásico (791 g), agua (3.25 L), y DMA (3.25 L) se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 10 min. A continuación, la mezcla agitada se calentó a 70 °C durante 14 h. Se añadieron acetato de etilo (6.5 L) y agua (3.25 L) y la mezcla se filtró a través de Celite (125 g) a 50 °C, enjuagando con acetato de etilo (1.0 L). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo a 50 °C con acetato de etilo adicional (7.5 L). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 2.5 L), a continuación, se destilaron para eliminar aproximadamente 2.5 L de disolvente. Se añadieron tetrahidrofurano (2.5 L) y gel de sílice con enlaces tío sílice (200 g). La mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h, posteriormente se filtró, lavando el lecho con acetato de etilo (1.0 L). Los filtrados combinados se concentraron a presión atmosférica hasta un volumen de aproximadamente 5 L, posteriormente se dejó que la mezcla se enfriase. El sólido resultante se recogió y se lavó con acetato de etilo (2 x 1.0 L) para proporcionar el compuesto del título.

El compuesto del Ejemplo 1 puede recrystalizarse utilizando una mezcla de tolueno/etanol y lavarse a temperatura ambiente con solución acuosa de NaHCO_3 .

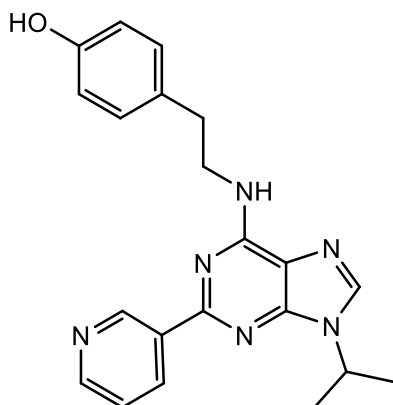
En otra realización, la invención proporciona un compuesto del Ejemplo 1 en la modificación A de forma cristalina, donde la modificación A comprende los siguientes picos de difracción de rayos X de polvos (ángulo 2-Theta °): 12.1, 16.9, 18.9, 21.3; y que en una realización adicional comprende los siguientes picos de difracción de rayos X de polvos (ángulo 2-Theta °): 12,1, 15,9, 16,9, 17,3, 18,9, 21,3, 22,1, 23,6, 24,4, 27,3.

En una realización adicional, la invención proporciona el compuesto del Ejemplo 1 como la modificación A de forma sólida que comprende los siguientes picos de difracción de rayos X (ángulo 2-Theta °): 9,0, 12,1, 13,0, 13,1, 13,6, 14,4, 14,7, 15,1, 15,9, 16,9, 17,3, 17,7, 18,0, 18,9, 19,0, 20,1, 21,3, 22,1, 22,3, 22,6, 22,8, 23,4, 23,6, 24,4, 25,3, 26,3, 26,5, 27,3, 27,8, 28,2, 29,5, 29,7, 30,4, 30,7, 31,0, 31,4, 32,2, 32,8, 33,3, 34,3, 35,5, 36,4, 37,5, 38,4, 39,0, 39,4.

El patrón de difracción de rayos X de polvos del compuesto del Ejemplo 1, modificación A, se muestra en la Fig. 1 en la presente. Se produjo el material amorfo del compuesto del Ejemplo 1 *in situ* en un crisol de DSC (calorimetría diferencial de barrido) mediante calentamiento del compuesto hasta la fusión y recocido/enfriamiento. Tras el ciclo de enfriamiento se pudo observar la transición vítrea, pero tras el ciclo de recalentamiento está mucho más caracterizada a aproximadamente 70-75 °C. El patrón de DSC se muestra en la Fig. 13 en la presente.

Ejemplo 15

4-(2-(2-(piridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol

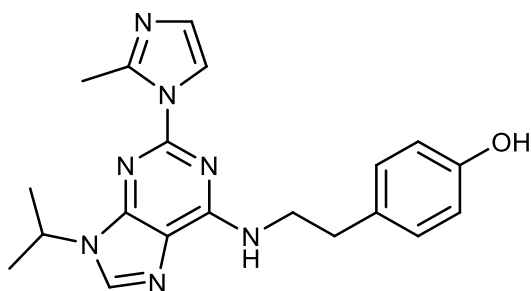


Síntesis de 2-amino-6-cloro-9-isopropil-9H-purina (b): Se añadió hidruro sódico (1.5 g de dispersión al 60% en aceite mineral, 38 mmol) en porciones durante 10 min a una suspensión agitada de 2-amino-6-cloro-9H-purina (5.34 g, 31.5 mmol) en DMF anhidra (50 mL) a t.a. Después de 45 min, la mezcla se enfrió en un baño de hielo, después se añadió 2-yodopropano. El baño de enfriamiento se retiró y se dejó que la mezcla agitada se calentase hasta t.a. durante 16 h. La mezcla se enfrió en hielo, después se añadió agua. La mezcla se concentró y el residuo se trató con acetato de etilo caliente. La mezcla enfriada se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con de un 0 a un 50% de EtOAc en hexano para proporcionar el compuesto del título como un sólido. ¹H RMN (400 Mhz, CDCl₃) δ 7,83(s, 1H), 5,17(s, 2H), 4,71-4,66(m, 1H), 1,57(d, 6H). MS *m/z* 212,1 (M + 1).

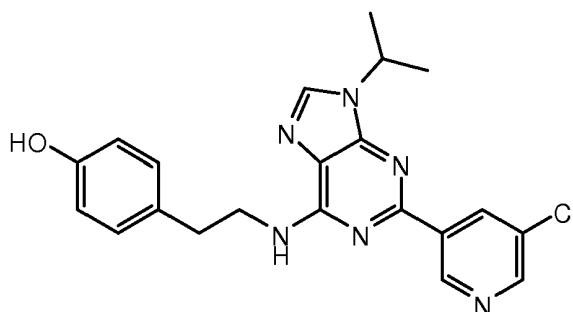
Síntesis de 6-cloro-2-yodo-9-isopropil-9H-purina (c): Se disolvió 6-cloro-9-isopropil-9H-purin-2-amina (2.68 g, 12.7 mmol) en THF (64 mL) a t.a. Se añadieron yodo (1.61 g, 6.25 mmol), CH₂l₂ (10.6 mL) y Cul (1.27 g, 6.66 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. Se añadió nitrito de isopentilo (5.33 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 45 min y después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió solución de bicarbonato sódico acuosa saturada y la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con de un 0 a un 30% de acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto del título como un sólido. ¹H RMN (400 Mhz, CDCl₃) δ 8,09(s, 1H), 4,95-4,88(m, 1H), 1,65(d, 6H). MS *m/z* 323,0 (M + 1).

Síntesis de 6-cloro-2-(piridin-3-il)-9-isopropil-9H-purina (d): Un matraz de fondo redondo se cargó con 6-cloro-2-yodo-9-isopropil-9H-purina (1.2 g, 3.7 mmol), ácido piridin-3-borónico, éster cíclico de 1,3-propanodiol (0.91 g, 5.6 mmol), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (430 mg, 0.37 mmol). A esta mezcla se añadió tolueno (60 mL), etanol (6 mL) y solución de carbonato sódico acuosa (2 M, 15 mL). El matraz se selló y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4 h. Se añadió agua a la mezcla enfriada, que se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con de un 30 a un 70% de EtOAc en hexano para proporcionar el compuesto del título como un sólido. ¹H RMN (400 Mhz, CD₃OD) δ 9,60(d, 1H), 8,90-8,87(m, 1H), 8,68(s, 1H), 8,67(d, 1H), 7,63-7,60(m, 1H), 5,12-5,05(m, 1H), 1,74(d, 6H). MS *m/z* 274,1 (M + 1).

Síntesis de 4-(2-(2-(piridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol (e): Se suspendió 6-cloro-9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purina (300 mg, 1.1 mmol) en 2-propanol anhidro (40 mL) en un tubo a presión. Se añadió tiramina (300 mg, 2.2 mmol). El tubo se selló y se calentó hasta 85 °C durante 16 h. La reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con de un 0 a un 70% de EtOAc en hexano para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

Ejemplo 1234-(2-(9-Isopropil-2-(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol

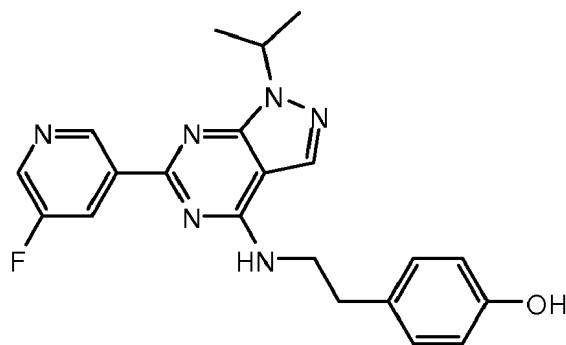
Un tubo de reacción de microondas se cargó con 4-(2-(2-cloro-9-isopropil-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol (30 mg, 0.091 mmol), 2-metil-1*H*-imidazol (59 mg, 0.73 mmol) y 0.5 mL de NMP. El tubo sellado se calentó con irradiación microondas a 240 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se purificó por HPLC en fase inversa (columna C₁₈, eluyendo con ACN-H₂O 0.05% de TFA) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino.

Ejemplo 1284-(2-(2-(5-cloropiridin-3-il)-9-isopropil-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol

Síntesis de 4-(2-(2-yodo-9-isopropil-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol (b): Una mezcla de 6-cloro-2-yodo-9-isopropil-9*H*-purina (a) (1.0 g, 3.1 mmol), tiramina (0.64 g, 4.65 mmol), trietilamina (0.63 g, 6.2 mmol) y 2-propanol (30 mL) se calentó a 85 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se añadió solución de bicarbonato sódico acuosa saturada. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (de un 25 a un 75% de acetato de etilo en eluyente de hexano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido. MS *m/z* 424,1 (M + 1).

Síntesis de 4-(2-(2-(5-cloropiridin-3-il)-9-isopropil-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol (c): Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15d, se hizo reaccionar 4-(2-(2-yodo-9-isopropil-9*H*-purin-6-ilamino)etil)fenol (b) con ácido 5-cloropiridin-3-ilborónico. El producto crudo se purificó por HPLC en fase inversa (columna C₁₈, eluyendo con ACN-H₂O 0.05% de TFA) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino.

Ejemplo 1344-(2-(6-(5-Fluoropiridin-3-il)-1-isopropil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil)fenol

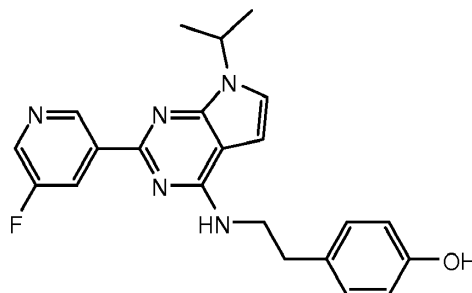


Síntesis de 4-(2-(6-(5-fluoropiridin-3-il)-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)etil)fenol (b): Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 128b, se hizo reaccionar 4,6-dicloro-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (US3399196) (a) (0.184 g, 0.795 mmol) con tiramina. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (de un 25 a un 75% de acetato de etilo en eluyente de hexano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido. MS m/z 332,1 ($M + 1$).

Síntesis de 4-(2-(6-(5-fluoropiridin-3-il)-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)etil)fenol (c): Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15d, se hizo reaccionar 4-(2-(6-(5-fluoropiridin-3-il)-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)etil)fenol (b) con ácido 5-fluoropiridin-3-ilborónico. El residuo crudo se purificó por HPLC en fase inversa (columna C₁₈, eluyendo con ACN-H₂O 0.05% de TFA) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino.

Ejemplo 141

4-(2-(2-(5-fluoropiridin-3-il)-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)etil)fenol



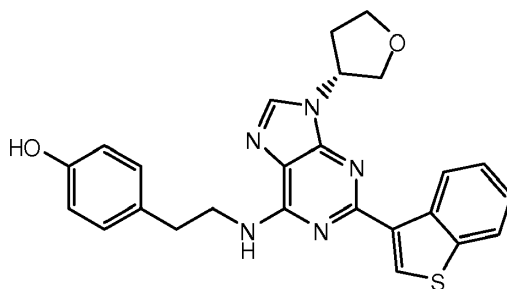
Síntesis de 2,4-dicloro-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (b): Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15b, se hizo reaccionar 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0.5 g, 2.67 mmol) con 2-yodopropano. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (de un 15 a un 25% de acetato de etilo en eluyente de hexano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido. MS m/z 230,2 ($M + 1$).

Síntesis de 4-(2-(2-cloro-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)etil)fenol (c): Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 128b, se hizo reaccionar 2,4-dicloro-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (b) (0.278 g, 1.21 mmol) con tiramina. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (de un 25 a un 75% de acetato de etilo en eluyente de hexano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido. MS m/z 331,1 ($M + 1$).

Síntesis de 4-(2-(2-(5-fluoropiridin-3-il)-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)etil)fenol (d): Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15d, se hizo reaccionar 4-(2-(2-cloro-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)etil)fenol (20 mg, 0.06 mmol) con ácido 5-fluoropiridin-3-ilborónico. El residuo crudo se purificó por HPLC en fase inversa (columna C₁₈, eluyendo con ACN-H₂O 0.05% de TFA) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino.

Ejemplo 153

(R)-4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-(tetrahidrofuran-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol



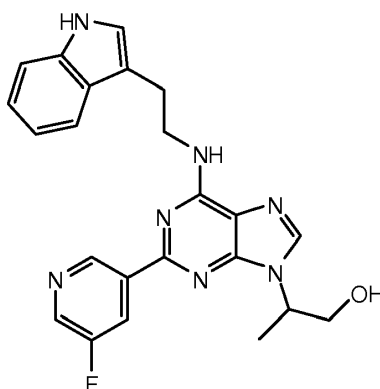
Síntesis de (R)-2,6-dicloro-9-(tetrahydrofuran-3-il)-9H-purina (b): Una solución de 5,7- 2,6-dicloro-9H-purina (400 mg, 2.12 mmol), (S)-tetrahydrofuran-3-ol (88 mg, 2.5 mmol) y trietilfosfina (1.0 g, 3.8 mmol) en THF anhidro (30 mL) se trató a -78 °C con azodicarboxilato de diisopropilo (856 mg, 4.23 mmol). Se permitió que la reacción se calentase hasta t.a. y se agitó durante 16 h. Se añadió solución de bicarbonato sódico acuosa saturada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (de un 10 a un 80% de acetato de etilo en eluyente de hexano) para proporcionar un sólido blanco que consistía en el compuesto del título contaminado con trietilfosfóxido. MS *m/z* 258,0 (*M* + 1).

Síntesis de (R)-4-(2-(2-cloro-9-(tetrahydrofuran-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol (c): Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 128b, se hizo reaccionar (R)-2,6-dicloro-9-(tetrahydrofuran-3-il)-9H-purina (b) con tiramina. La mezcla de reacción cruda se purificó por HPLC preparativa en fase inversa. MS *m/z* 360,1 (*M* + 1).

Síntesis de (R)-4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-(tetrahydrofuran-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15d, se hizo reaccionar (R)-4-(2-(2-cloro-9-(tetrahydrofuran-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol (c) con ácido benzo[b]tiofen-3-ilborónico (22.3 mg, 0.125 mmol). El residuo crudo se purificó por HPLC en fase inversa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino.

Ejemplo 157

2-(6-(2-(1H-indol-3-il)etilamino)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9H-purin-9-il)propan-1-ol



Síntesis de 2-(2,6-dicloro-9H-purin-9-il)propanoato de metilo (b): Una mezcla de 2,6-dicloro-9H-purina (5.0 g, 26.5 mmol), 2-bromopropanoato de metilo (5.3 g, 31.7 mmol) y carbonato potásico (11.0 g, 79.4 mmol) en DMF anhidro (100 mL) se calentó a 100 °C durante 15 h. Se añadió solución de bicarbonato sódico acuosa sat. y la reacción se extrajo con acetato de etilo (150 mL X 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (de un 10 a un 80% de acetato de etilo en eluyente de hexano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. MS *m/z* 275,0 (*M* + 1).

Síntesis de 2-(6-(2-(1H-indol-3-il)etilamino)-2-cloro-9H-purin-9-il)propanoato de metilo (c): Una mezcla de 2-(2,6-dicloro-9H-purin-9-il)propanoato de metilo (b) (600 mg, 2.2 mmol), triptamina (420 mg, 2.6 mmol) y 2-propanol (30 mL) se calentó a 85°C en un tubo sellado durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se

concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (de un 10 a un 80% de acetato de etilo en eluyente de hexano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. MS m/z 360,1 ($M + 1$).

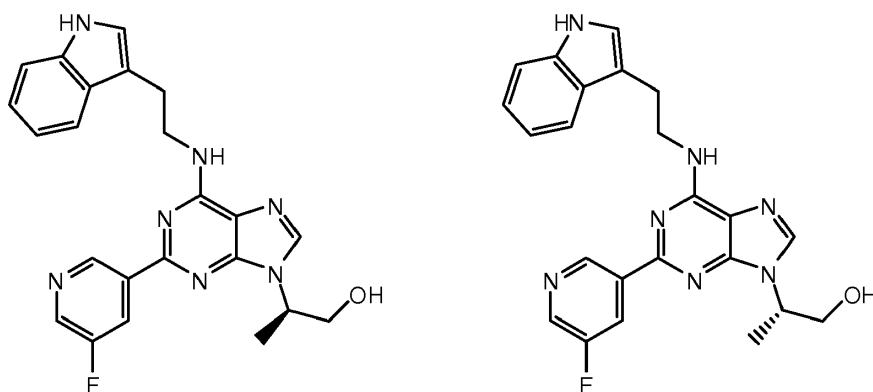
Síntesis de 2-(6-(2-(1*H*-indol-3-il)etilamino)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9*H*-purin-9-il)propanoato de metilo (d): Un tubo a presión de 150 mL se cargó con 2-(6-(2-(1*H*-indol-3-il)etilamino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)propanoato de metilo (c) (300 mg, 0.75 mmol), ácido 5-fluoropiridin-3-ilborónico (159 mg, 1.1 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0) (87 mg, 0.075 mmol), K_3PO_4 (638 mg, 3.0 mmol), y dioxano anhidro (15 mL). El tubo a presión se roció con nitrógeno y se selló, a continuación, la mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 6 h con agitación. Se añadió agua a la mezcla enfriada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (de un 10 a un 80% de acetato de etilo en eluyente de hexano) para proporcionar el compuesto del título contaminado con una pequeña cantidad de óxido de trifenilfosfina. MS m/z 460,1 ($M + 1$).

Síntesis de 2-(6-(2-(1*H*-indol-3-il)etilamino)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9*H*-purin-9-il)propan-1-ol: Se añadió hidruro de litio y aluminio (230 mg, 6.1 mmol) en porciones a una solución a 0 °C de 2-(6-(2-(1*H*-indol-3-il)etilamino)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9*H*-purin-9-il)propanoato de metilo (282 mg, 0.61 mmol) en THF anhidro (15 mL). Se dejó que la mezcla de reacción agitada se calentase hasta t.a. durante 2 h, a continuación, se añadió agua con cuidado. La mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las fracciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (de un 0 a un 5% de disolvente B en diclorometano; disolvente B = amoniaco 2 M en metanol) para proporcionar el producto del título parcialmente purificado. Este se purificó adicionalmente mediante TLC preparativa (5% de disolvente B en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

Ejemplos 157R & 157S

(*R*)-2-(6-(2-(1*H*-indol-3-il)etilamino)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9*H*-purin-9-il)propan-1-ol y

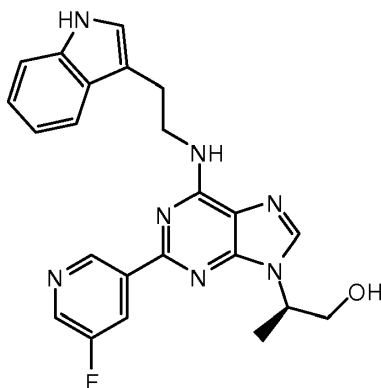
(*S*)-2-(6-(2-(1*H*-indol-3-il)etilamino)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9*H*-purin-9-il)propan-1-ol



El (*R/S*)-2-(6-(2-(1*H*-indol-3-il)etilamino)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9*H*-purin-9-il)propan-1-ol se separó en los enantiómeros individuales utilizando HPLC quiral preparativa en una columna quiral 21x250 mm Lux-Cellulose-2 (Phenomenex). Una solución con una concentración de 3 mg/mL del racemato en metanol se preparó y se cargó en la columna con 0.5 mL de solución por inyección. La columna se eluyó con 85/7.5/7.5 hexano/etanol/metanol con una tasa de flujo de 20 mL/min durante 25 min. Los picos 1 y 2 se eluyeron a los 20 min y 22.5 min, respectivamente. La cromatografía analítica se llevó a cabo en una columna quiral 4.6 x 100 mm Lux-Cellulose-2 (Phenomenex), eluyendo con 90/5/5 de hexano/etanol/metanol a 1 mL/min durante 20 min. Los picos 1 y 2 se eluyeron a los 17.45 y 18.14 min, respectivamente.

Ejemplo 157R

(*R*)-2-(6-(2-(1*H*-indol-3-il)etilamino)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9*H*-purin-9-il)propan-1-ol

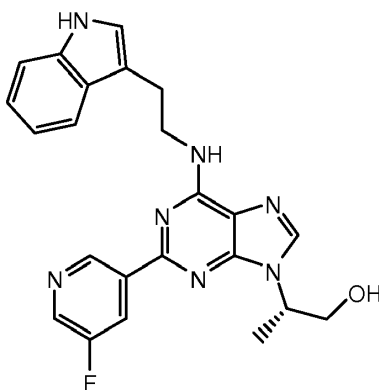


Síntesis de (R)-N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-9-(1-(benciloxi)propan-2-il)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9H-purin-6-amina (b): Siguiendo, en sucesión, los procedimientos del Ejemplo 153b (utilizando 2,6-dicloro-9H-purina y (S)-1-(benciloxi)propan-2-ol como reactivos), Ejemplo 153c (utilizando triptamina como reactivo), y el Ejemplo 153d (utilizando ácido 5-fluoropiridin-3-ilborónico como reactivo), se obtuvo el compuesto del título.

Síntesis de (R)-2-(6-(2-(1H-indol-3-il)etilamino)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9H-purin-9-il)propan-1-ol (c): Una solución de (R)-N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-9-(1-(benciloxi)propan-2-il)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9H-purin-6-amina (b) (0.15 g, 0.29 mmol) en DCM (10 mL) se trató con BCl_3 (1 M, 2.9 mL, 2.9 mmol) en DCM (10 mL) a -78°C durante 2 h. Se añadió solución de hidróxido sódico acuoso 1 N y la mezcla se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (5% de MeOH en eluyente de DCM) para proporcionar el compuesto del título. MS m/z 432,2 ($M + 1$).

Ejemplo 157S

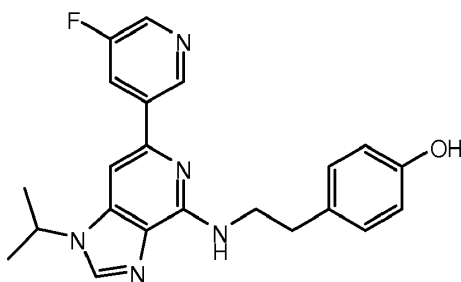
(S)-2-(6-(2-(1H-indol-3-il)etilamino)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9H-purin-9-il)propan-1-ol



Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 157R, pero empleando (R)-1-(benciloxi)propan-2-ol en lugar de (S)-1-(benciloxi)propan-2-ol, se preparó el compuesto del título. MS m/z 432,2 ($M + 1$).

Ejemplo 161

4-(2-(6-(5-Fluoropiridin-3-il)-1-isopropil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-ilamino)etil)fenol



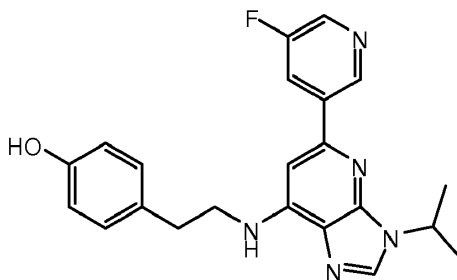
Síntesis de 4,6-dicloro-1-isopropil-1H-imidazo[4,5-c]piridina (b): Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15b, se hizo reaccionar 4,6-dicloro-1H-imidazo[4,5-c]piridina (*J. Het. Chem.* 1965, 196-201) (0.19 g, 1.0 mmol) con 2-yodopropano. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (de un 25 a un 35% de acetato de etilo en eluyente de hexano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido. MS m/z 230,2 ($M + 1$).

Síntesis de 4-(2-(6-cloro-1-isopropil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-ilamino)etil)fenol (c): Una mezcla de 4,6-dicloro-1-isopropil-1H-imidazo[4,5-c]piridina (b) (40 mg, 0.17 mmol), tiramina (120 mg, 0.86 mmol), y 2-butanol (2 mL) se calentó con irradiación microondas a 140 °C durante 8 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC en fase inversa (columna C_{18} , eluyendo con ACN-H₂O 0.05% de TFA) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino. MS m/z 331,1 ($M + 1$).

Síntesis de 4-(2-(6-(5-fluoropiridin-3-il)-1-isopropil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-ilamino)etil)fenol (d): Un vial de reacción para microondas de 5 mL se cargó con 4-(2-(6-cloro-1-isopropil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-ilamino)etil)fenol (c): (17 mg, 0.051 mmol), ácido 5-fluoropiridin-3-ilborónico (72 mg, 0.51 mmol), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (36 mg, 0.031 mmol). A esta mezcla se añadió tolueno (1 mL), etanol (0,5 mL) y solución de carbonato sódico acuosa (2 M, 0,5 mL). El vial se selló y la mezcla de reacción se agitó a 140 °C con irradiación microondas durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla enfriada, que se extrajo con acetato de etilo (5 mL x 3). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC en fase inversa (columna C_{18} , eluyendo con ACN-H₂O 0.05% de TFA) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino.

Ejemplo 177

4-(2-(5-(5-Fluoropiridin-3-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilamino)etil)fenol



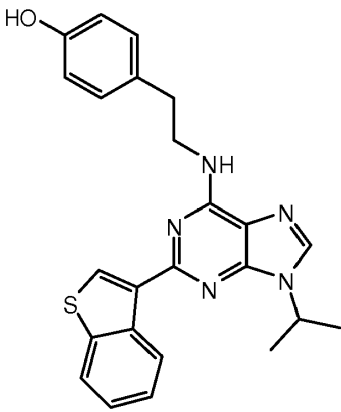
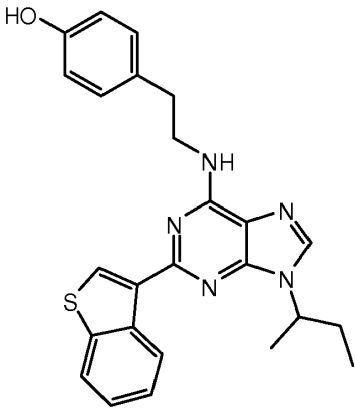
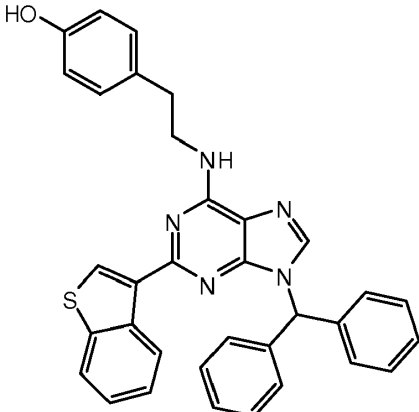
Síntesis de 5,7-dicloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-b]piridina (b): Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15b, se hizo reaccionar 5,7-dicloro-3H-imidazo[4,5-b]piridina (*J. Med. Chem.*, 2007, 50, 828-834) (0.118 g, 0.624 mmol) con 2-yodopropano. La mezcla de productos crudos se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (de un 25 a un 35% de acetato de etilo en eluyente de hexano) para proporcionar una mezcla del compuesto del título (mayoritario) y un producto isomérico como un sólido. MS m/z 230,2 ($M + 1$).

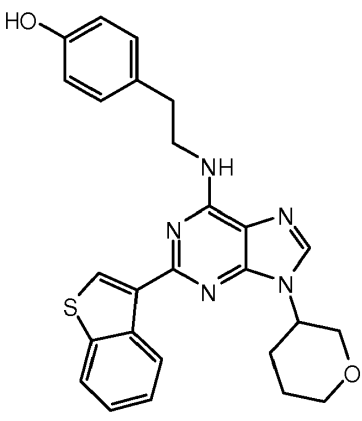
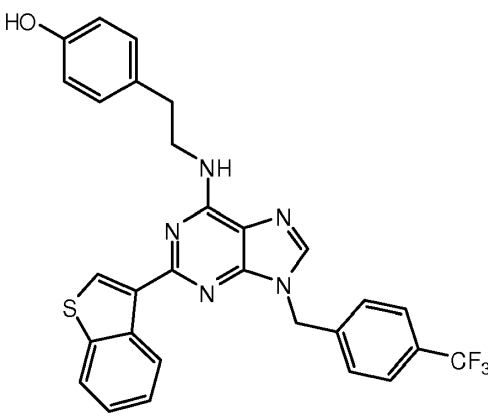
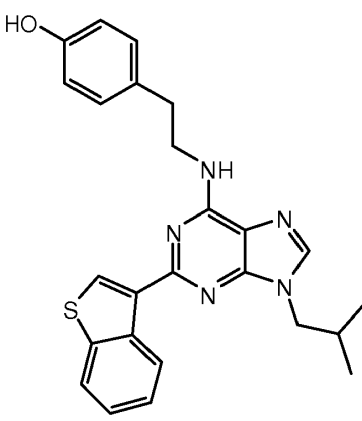
Síntesis de 4-(2-(5-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilamino)etil)fenol (c): La mezcla de productos que contenía 5,7-dicloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-b]piridina (b) (40 mg, 0.17 mmol), tiramina (120 mg, 0.87 mmol), y 2-propanol (2 mL) se calentó en un vial sellado a 140 °C durante 72 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (eluyente de hexanos/acetato de etilo 1:2) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino. MS m/z 331,1 ($M + 1$).

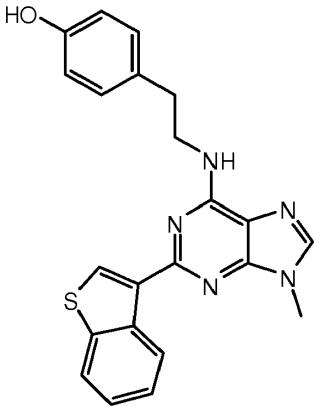
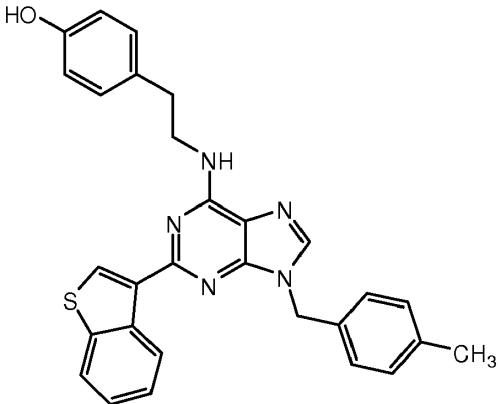
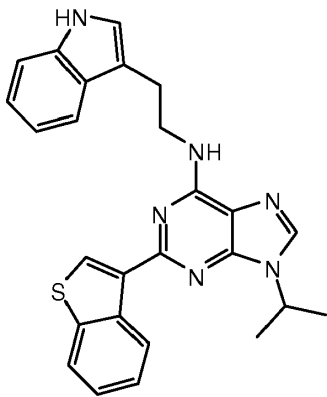
Síntesis de 4-(2-(5-(5-fluoropiridin-3-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilamino)etil)fenol (d): Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 161d, se hizo reaccionar 4-(2-(5-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilamino)etil)fenol (c) (15 mg, 0.047 mmol) con ácido 5-fluoropiridin-3-ilborónico. El residuo crudo se purificó TLC preparativa (eluyente de hexanos/acetato de etilo 1:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino.

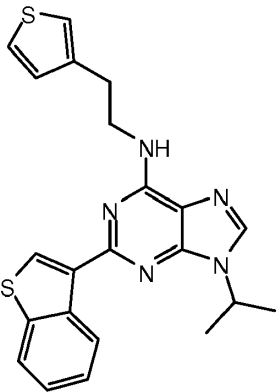
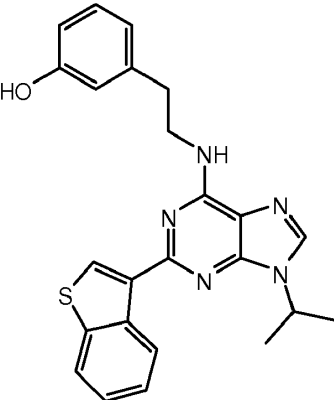
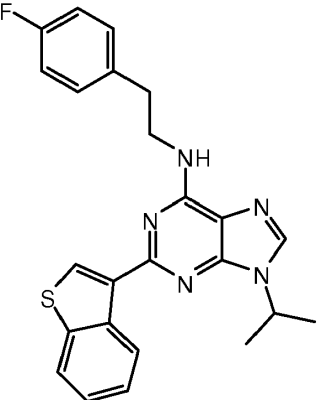
Repitiendo los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores, utilizando los materiales de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de Fórmula I, tal como se identifican en la Tabla 1.

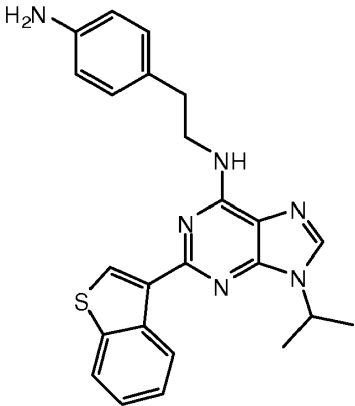
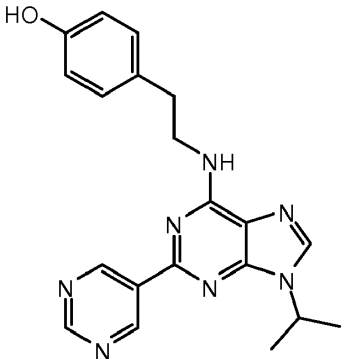
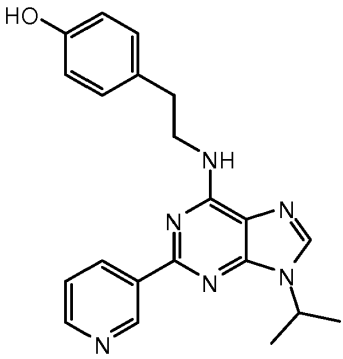
Tabla 1

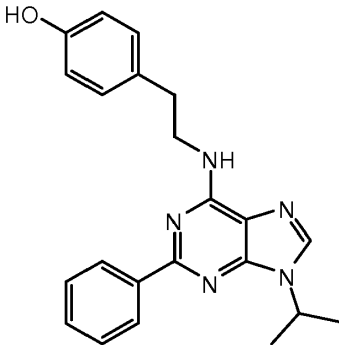
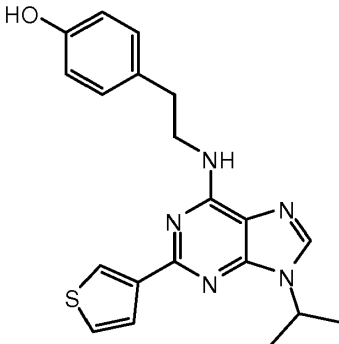
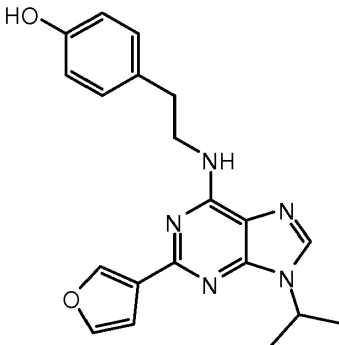
Ejemplo Número	Estructura	Datos físicos ¹ H RMN y/o MS	CE ₅₀ (% de CD34+) μM
1		¹ H RMN (500 Mhz, CDCl ₃): δ = 9,20 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,00-7.80 (m, 2H), 7,55-7,38 (m, 3H), 7,11 (d, 2H), 6,72 (d, 2H), 6,18 (a, 1H), 5,01-4,68 (m, 1H), 4,02 (a, 2H), 3,00 (t, 2H), 1,68 (d, 6H); HRMS (EI) m/z 430,1698 (M+1)	0,12
2		¹ H RMN (500 Mhz, CDCl ₃): δ = 9,22 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,52-7.33 (m, 3H), 7,13 (d, 2H), 6,74 (d, 2H), 6,08 (a, 1H), 4,80-4,62 (m, 1H), 4,02 (a, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,20-1,90 (m, 2H), 1,77 (d, 3H), 0,92 (t, 3H); HRMS (EI) m/z 444,1857 (M+1)	0,03
3		HRMS (EI) m/z 554,2005 (M+1)	0,15

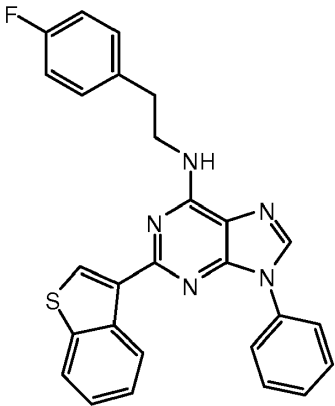
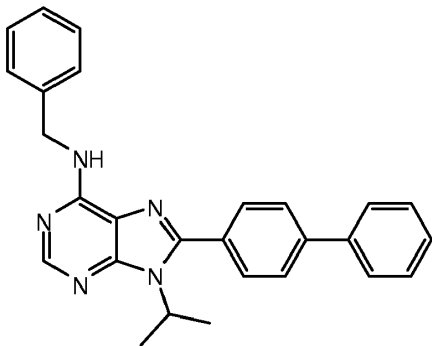
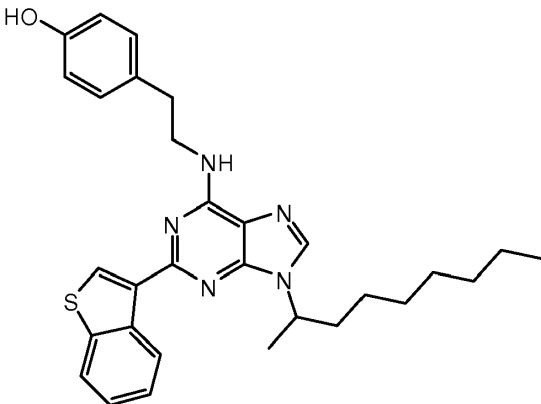
Ejemplo Número	Estructura	Datos físicos ¹ H RMN y/o MS	CE ₅₀ (% de CD34+) μM
4		HRMS (EI) <i>m/z</i> 472,1807 (M+1)	1,49
5		HRMS (EI) <i>m/z</i> 546,1571 (M+1)	2,08
6		HRMS (EI) <i>m/z</i> 444,1857 (M+1)	2,53

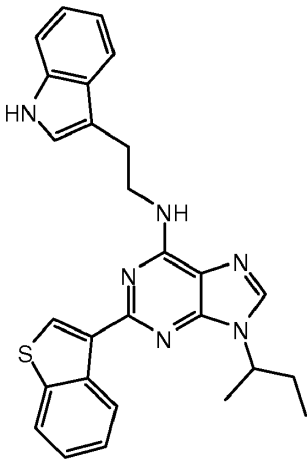
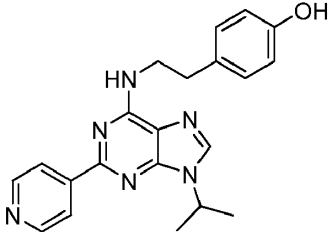
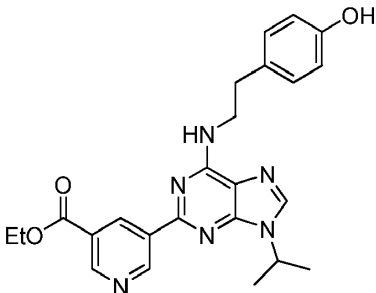
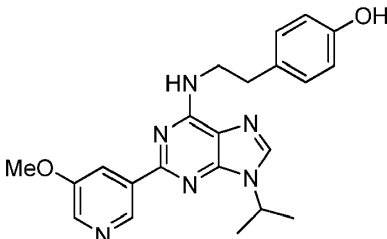
Ejemplo Número	Estructura	Datos físicos ¹ H RMN y/o MS	CE ₅₀ (% de CD34+) μM
7		HRMS (EI) <i>m/z</i> 402,1385 (M+1)	7,2
8		HRMS (EI) <i>m/z</i> 492,1856 (M+1)	6,03
9		¹ H RMN (500 Mhz, CDCl ₃): δ = 9,21 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 8.02 (a, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,50-7,07 (m, 6H), 5,82 (a, 1H), 5,00-4,88 (m, 1H), 4,13 (a, 2H), 3,22 (t, 2H), 1,69 (d, 6H); HRMS (EI) <i>m/z</i> 453,1857 (M+1)	0,02

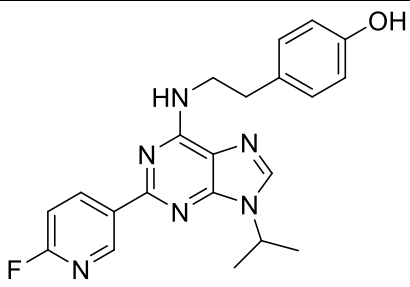
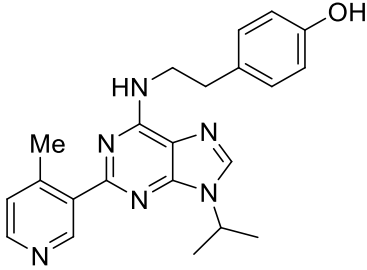
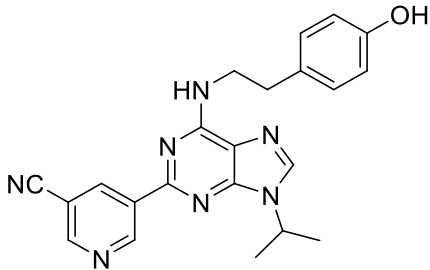
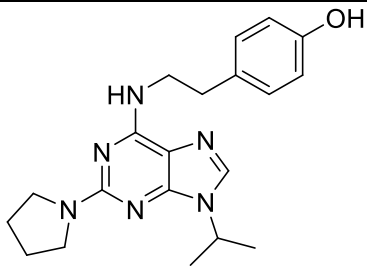
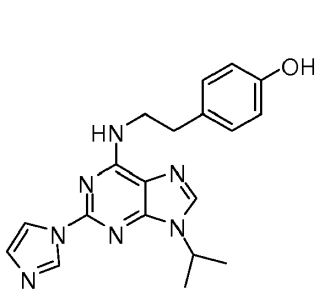
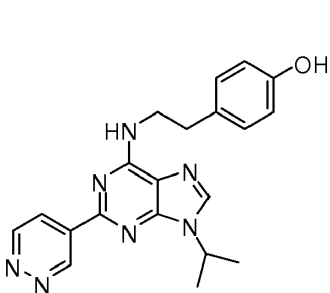
Ejemplo Número	Estructura	Datos físicos ¹ H RMN y/o MS	CE ₅₀ (% de CD34+) μM
10		HRMS (EI) <i>m/z</i> 420,1315 (M+1)	1,38
11		HRMS (EI) <i>m/z</i> 430,1697 (M+1)	1,45
12		HRMS (EI) <i>m/z</i> 432,1655 (M+1)	1,76

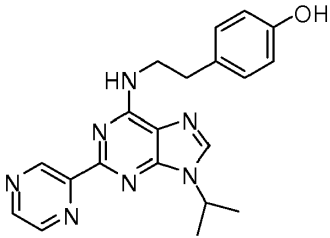
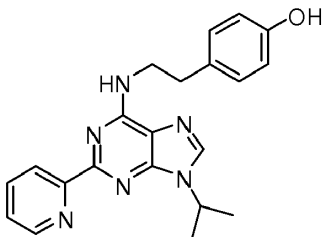
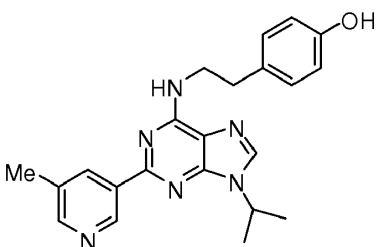
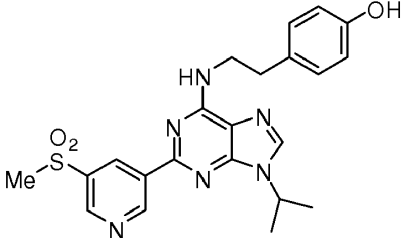
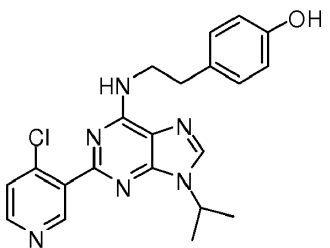
Ejemplo Número	Estructura	Datos físicos ¹ H RMN y/o MS	CE ₅₀ (% de CD34+) μM
13		HRMS (EI) <i>m/z</i> 429,1853 (M+1)	5,75
14		HRMS (EI) <i>m/z</i> 376,1881 (M+1)	0,17
15		¹ H RMN (400 Mhz, CD ₃ OD) δ 9,57 (d, 1H), 8,85-8,83 (m, 1H), 8,59 (c, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,57 (c, 1H), 7,13 (d, 2H), 6,72(d, 2H), 4,98-4,91 (m, 1H), 3,91 (s a, 2H), 2,98 (t, 2H), 1,68 (d, 6H); HRMS (EI) <i>m/z</i> 375,1928 (M+1)	0,19

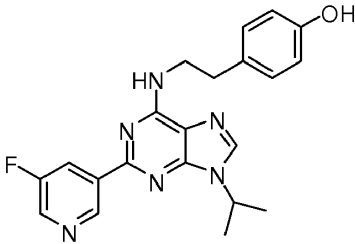
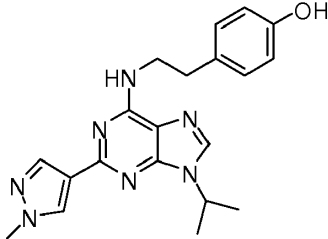
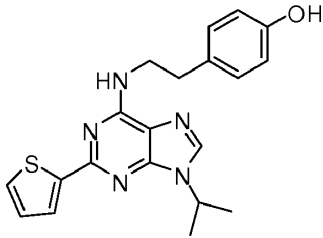
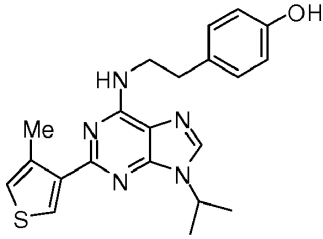
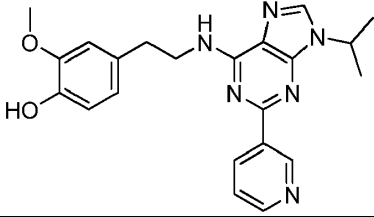
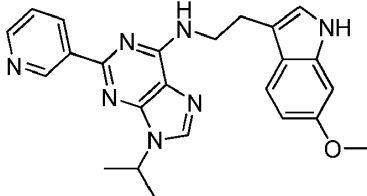
Ejemplo Número	Estructura	Datos físicos ¹ H RMN y/o MS	CE ₅₀ (% de CD34+) μM
16		HRMS (EI) <i>m/z</i> 374,1976 (M+1)	0,46
17		HRMS (EI) <i>m/z</i> 380,1544 (M+1)	0,97
18		HRMS (EI) <i>m/z</i> 364,1769 (M+1)	3,9

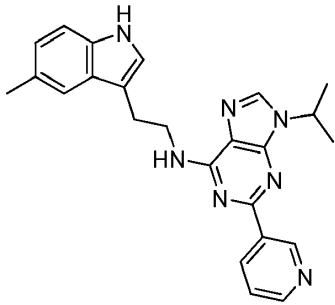
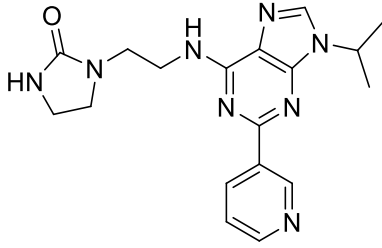
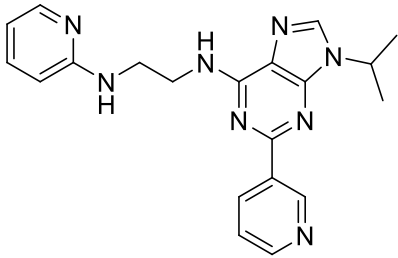
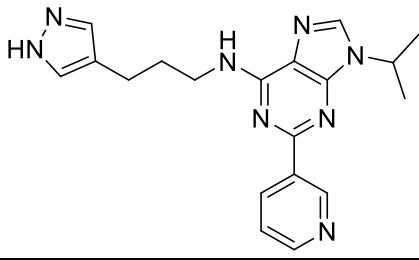
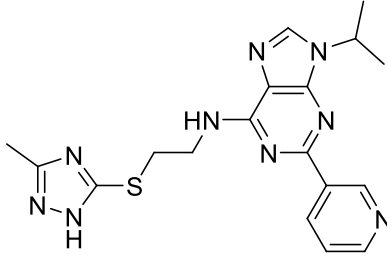
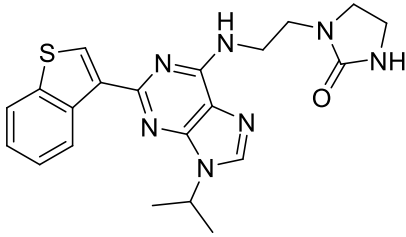
Ejemplo Número	Estructura	Datos físicos ¹ H RMN y/o MS	CE ₅₀ (% de CD34+) μM
19		HRMS (EI) <i>m/z</i> 466,1493 (M+1)	1,1
20		HRMS (EI) <i>m/z</i> 420,2184 (M+1)	7,8
21		HRMS (EI) <i>m/z</i> 514,2638 (M+1)	0,13

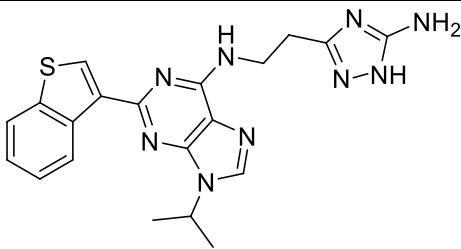
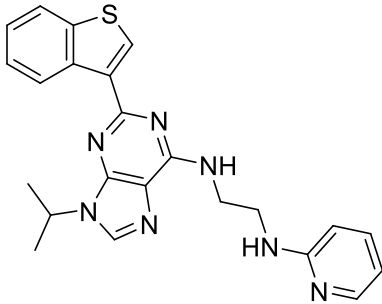
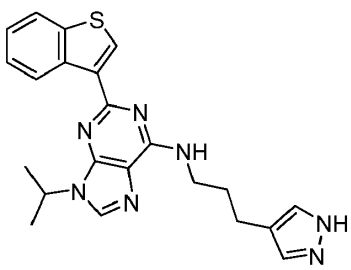
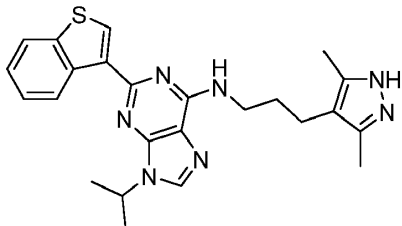
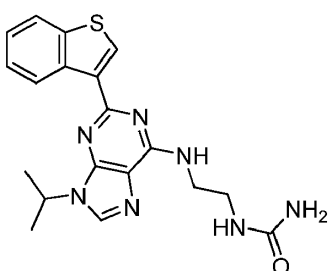
Ejemplo Número	Estructura	Datos físicos ¹ H RMN y/o MS	CE ₅₀ (% de CD34+) μM
23		HRMS (EI) <i>m/z</i> 467,2013 (M+1)	0,019
31		MS <i>m/z</i> 375,2 (M + 1)	0,66
32		MS <i>m/z</i> 447,2 (M + 1)	5,6
33		MS <i>m/z</i> 405,2 (M + 1)	0,27

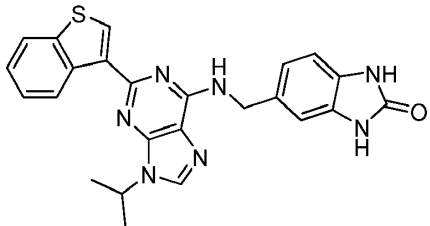
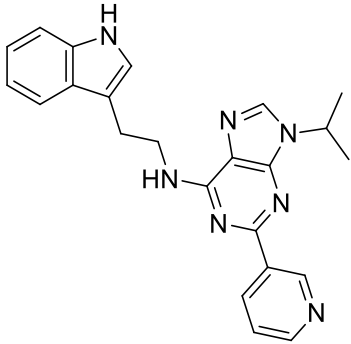
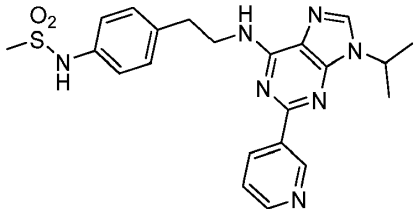
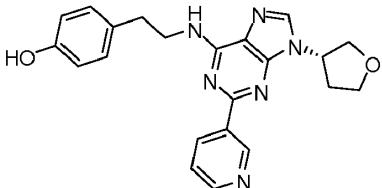
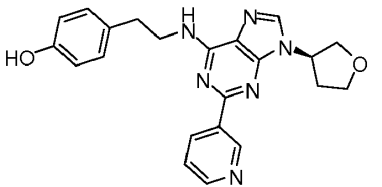
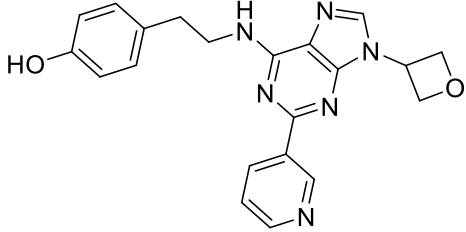
Ejemplo Número	Estructura	Datos físicos ¹ H RMN y/o MS	CE ₅₀ (% de CD34+) μM
34		MS <i>m/z</i> 393,2 (M + 1)	0,16
35		MS <i>m/z</i> 389,2 (M + 1)	0,34
37		MS <i>m/z</i> 400,2 (M + 1)	0,024
38		MS <i>m/z</i> 367,2 (M + 1)	1,6
40		MS <i>m/z</i> 364,2 (M + 1)	0,26
42		MS <i>m/z</i> 376,2 (M + 1)	0,64

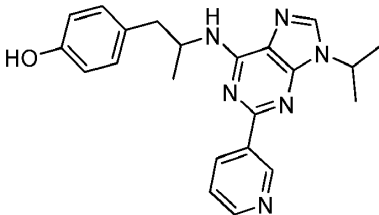
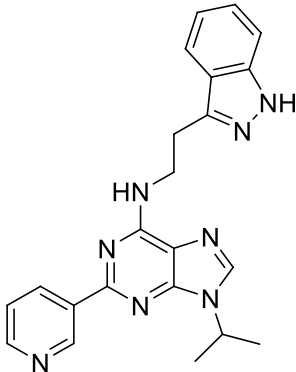
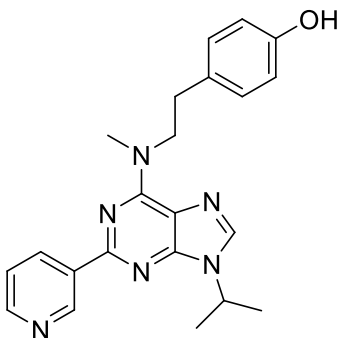
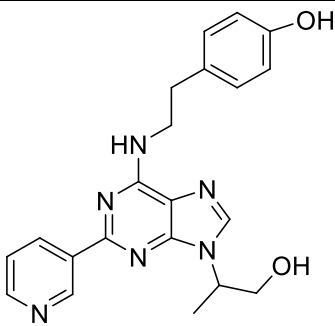
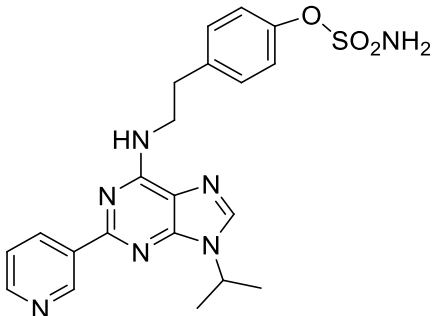
Ejemplo Número	Estructura	Datos físicos ¹ H RMN y/o MS	CE ₅₀ (% de CD34+) μM
43		MS <i>m/z</i> 376,2 (M + 1)	2,4
44		MS <i>m/z</i> 375,2 (M + 1)	1,7
45		MS <i>m/z</i> 389,2 (M + 1)	0,063
46		MS <i>m/z</i> 453,2 (M + 1)	0,65
48		MS <i>m/z</i> 409,2 (M + 1)	0,51

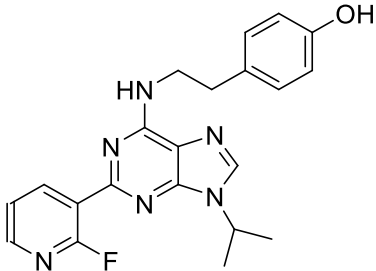
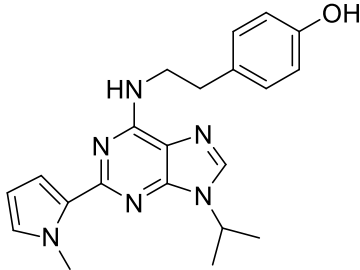
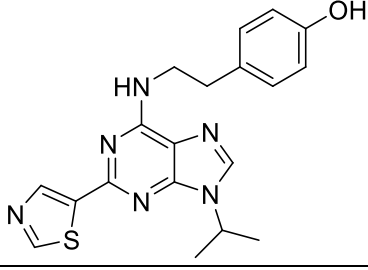
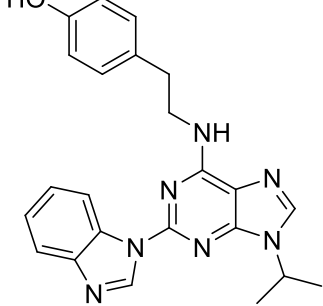
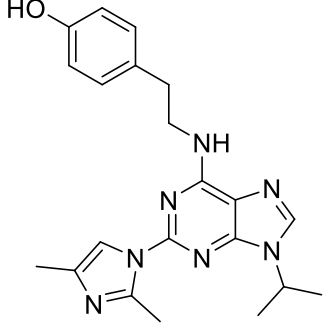
Ejemplo Número	Estructura	Datos físicos ¹ H RMN y/o MS	CE ₅₀ (% de CD34+) μM
50		MS <i>m/z</i> 393,2 (M + 1)	0,034
52		MS <i>m/z</i> 378,2 (M + 1)	
55		MS <i>m/z</i> 380,2 (M + 1)	1,3
58		MS <i>m/z</i> 394,2 (M + 1)	0,24
60		MS <i>m/z</i> 405,1 (M + 1)	3,2
61		MS <i>m/z</i> 428,1 (M + 1)	0,13

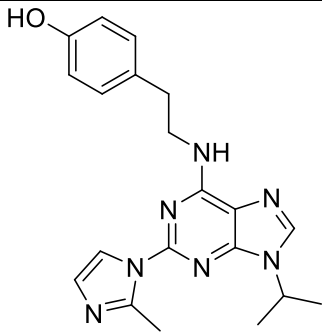
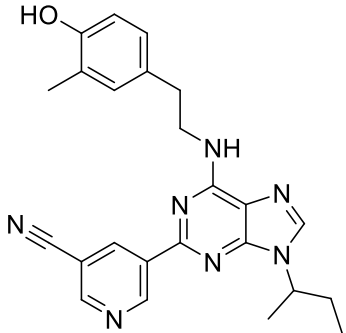
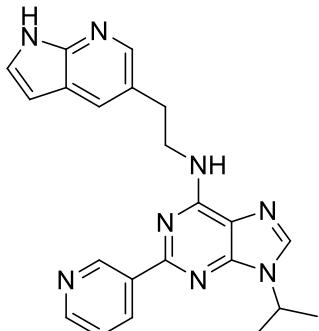
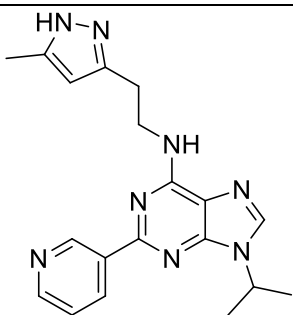
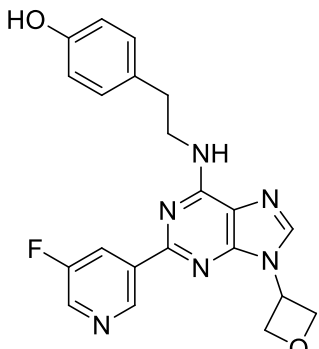
Ejemplo Número	Estructura	Datos físicos ¹ H RMN y/o MS	CE ₅₀ (% de CD34+) μM
62		MS <i>m/z</i> 412,1 (M + 1)	0,72
70		MS <i>m/z</i> 367,2 (M + 1)	2,7
72		MS <i>m/z</i> 375,2 (M + 1)	6,3
73		MS <i>m/z</i> 363,2 (M + 1)	8,2
76		MS <i>m/z</i> 396,2 (M + 1)	6,0
81		MS <i>m/z</i> 422,1 (M + 1)	2,7

Ejemplo Número	Estructura	Datos físicos ¹ H RMN y/o MS	CE ₅₀ (% de CD34+) μM
82		MS <i>m/z</i> 420,1 (M + 1)	7,9
83		MS <i>m/z</i> 430,1 (M + 1)	7,1
84		MS <i>m/z</i> 418,1 (M + 1)	5,4
88		MS <i>m/z</i> 446,10 (M + 1)	2,6
89		MS <i>m/z</i> 396,10 (M + 1)	1,4

Ejemplo Número	Estructura	Datos físicos ¹ H RMN y/o MS	CE ₅₀ (% de CD34+) μM
90		MS <i>m/z</i> 456,2 (M + 1)	3,3
91		MS <i>m/z</i> 398,1 (M + 1)	0,029
92		MS <i>m/z</i> 452,2 (M + 1)	7,1
93S		MS <i>m/z</i> 403,1 (M + 1)	1,1
93R		MS <i>m/z</i> 403,1 (M + 1)	0,52
94		MS <i>m/z</i> 389,1 (M + 1)	0,97

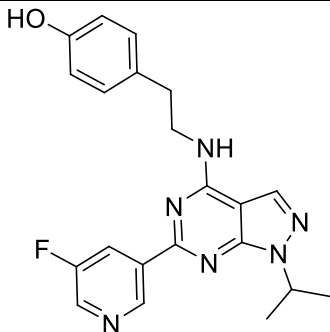
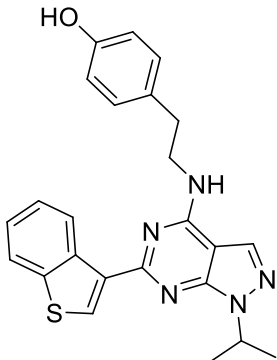
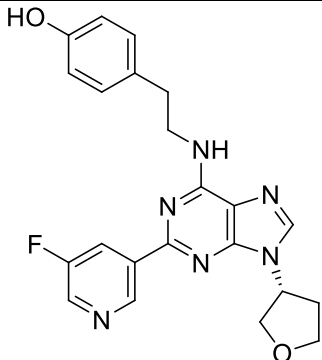
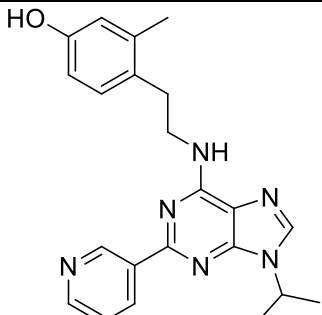
Ejemplo Número	Estructura	Datos físicos ¹ H RMN y/o MS	CE ₅₀ (% de CD34+) μM
95		MS <i>m/z</i> 389,1 (M + 1)	2,3
98		MS <i>m/z</i> 399,2 (M + 1)	8,2
99		MS <i>m/z</i> 389,2 (M + 1)	7,5
113		MS <i>m/z</i> 391,2 (M + 1)	0,54
114		MS <i>m/z</i> 454,1 (M + 1)	1,1

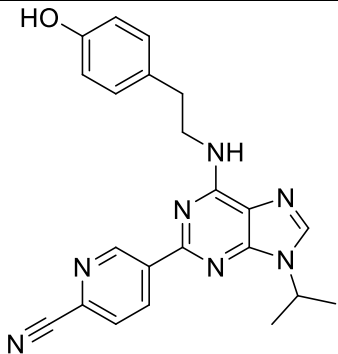
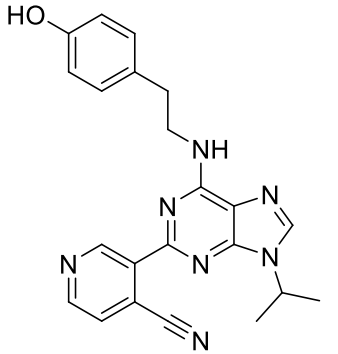
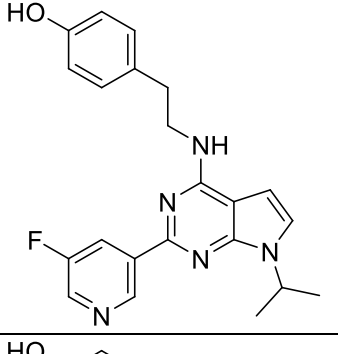
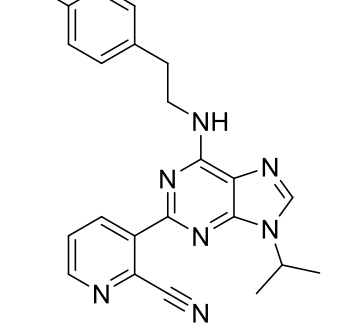
Ejemplo Número	Estructura	Datos físicos ¹ H RMN y/o MS	CE ₅₀ (% de CD34+) μM
118		MS <i>m/z</i> 393,2 (M + 1)	0,45
119		MS <i>m/z</i> 377,2 (M + 1)	1,4
120		MS <i>m/z</i> 381,2 (M + 1)	1,4
121		MS <i>m/z</i> 414,2 (M + 1)	0,086
122		MS <i>m/z</i> 414,2 (M + 1)	0,42

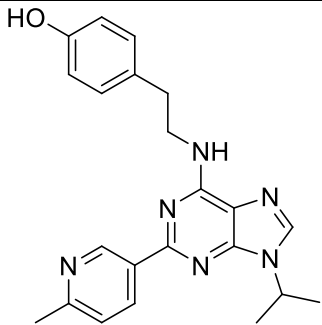
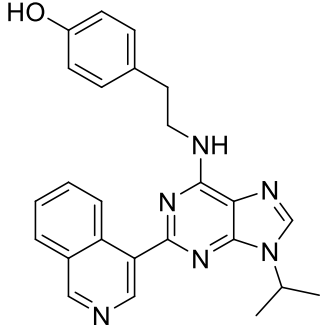
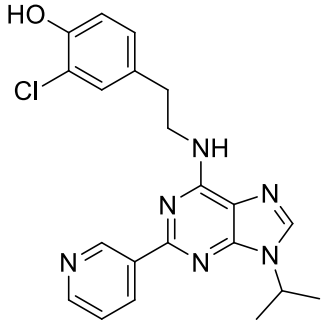
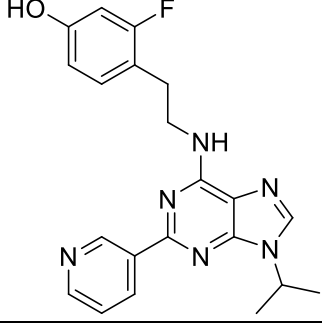
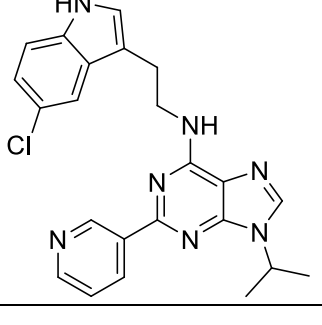
Ejemplo Número	Estructura	Datos físicos ¹ H RMN y/o MS	CE ₅₀ (% de CD34+) μM
123		¹ H RMN (400 Mhz, DMSO): δ = 9,21(a, 1H), 8,57 (t, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,66 (d, 2H), 4,84-4,72 (m, 1H), 3,67 (c, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,83 (t, 2H), 1,56 (d, 6H); MS m/z 378,2 (M + 1)	0,066
124		MS m/z 428,2 (M + 1)	0,003
125		MS m/z 399,2 (M + 1)	
126		MS m/z 363,2 (M + 1)	5,0
127		MS m/z 407,3 (M + 1)	0,47

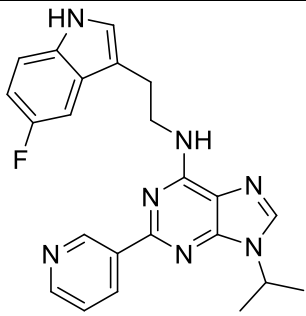
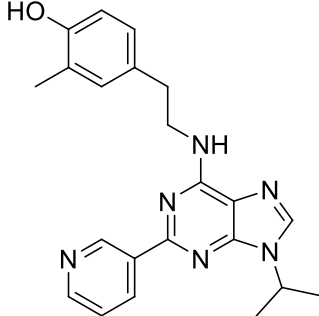
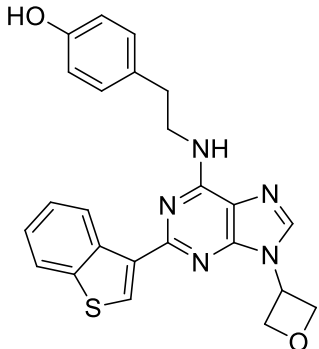
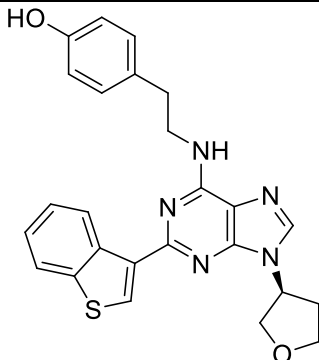
Ejemplo Número	Estructura	Datos físicos ¹ H RMN y/o MS	CE ₅₀ (% de CD34+) μM
128		¹ H RMN (400 Mhz, DMSO): δ = 9,47 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,04 (t, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,69 (d, 2H), 4,91-4,81 (m, 1H), 3,80-3,70 (m, 2H), 2,86 (t, 2H), 1,58 (d, 6H); MS m/z 409,2 (M + 1)	0,019
129		MS m/z 443,2 (M + 1)	0,12
130		¹ H RMN (400 Mhz, DMSO): δ = 10,82 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,13 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,06 (t, 1H), 6,99 (t, 1H), 4,72-4,60 (m, 1H), 3,96-3,85 (m, 2H), 3,08 (t, 2H), 2,08-1,88 (m, 2H), 1,58 (d, 3H), 0,77 (t, 3H); MS m/z 437,2 (M + 1)	0,001
131		¹ H RMN (400 Mhz, DMSO): δ = 10,83 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,97(s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,35(s, 1H), 8,18 (t, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,06 (t, 1H), 6,97 (t, 1H), 4,72-4,60 (m, 1H), 3,96-3,82 (m, 2H), 3,10 (t, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,09-1,89 (m, 2H), 1,58 (d, 3H), 0,77 (t, 3H); MS m/z 426,2 (M + 1)	0,004
132R		MS m/z 430,2 (M + 1)	0,001

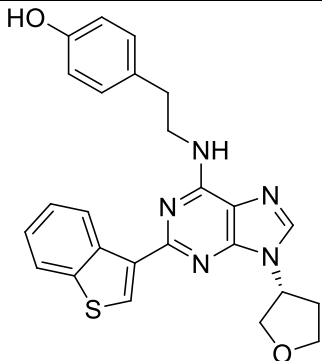
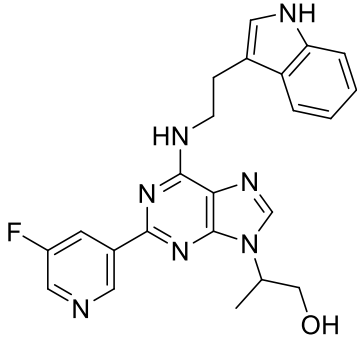
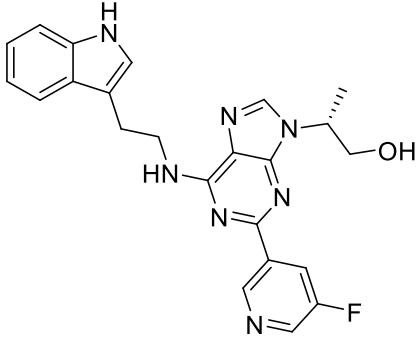
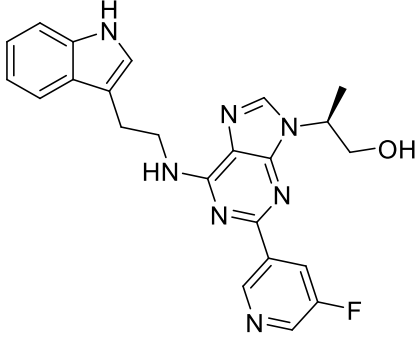
Ejemplo Número	Estructura	Datos físicos ¹ H RMN y/o MS	CE ₅₀ (% de CD34+) μM
132S		MS <i>m/z</i> 430,2 (M + 1)	0,002
132		¹ H RMN (400 Mhz, DMSO): δ = 10,83 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,09 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,07 (t, 1H), 6,97(t, 1H), 4,68-4,60 (m, 1H), 3,92-3,84 (m, 2H), 3,08 (t, 2H), 2,08-1,90 (m, 2H), 1,58 (d, 3H), 0,77 (t, 3H); MS <i>m/z</i> 430,2 (M + 1)	0,003
131R		MS <i>m/z</i> 426,2 (M + 1)	0,003
131S		MS <i>m/z</i> 426,2 (M + 1)	0,003
133		MS <i>m/z</i> 414,2 (M + 1)	0,18

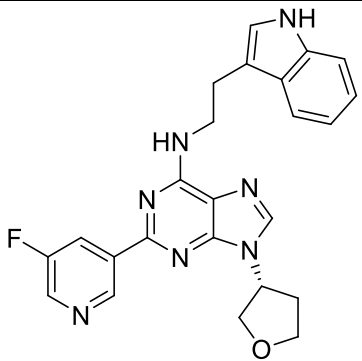
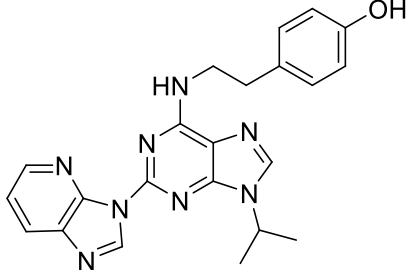
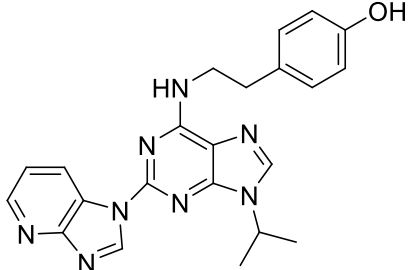
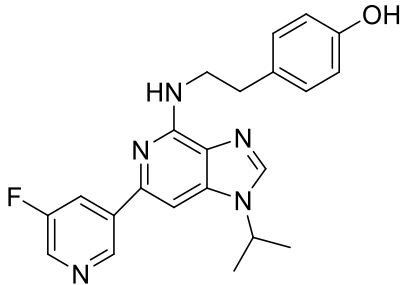
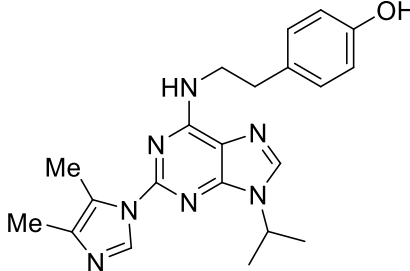
Ejemplo Número	Estructura	Datos físicos ¹ H RMN y/o MS	CE ₅₀ (% de CD34+) μM
134		¹ H RMN (400 Mhz, DMSO): δ = 9,44 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,56 (t, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,69 (d, 2H), 5,17-5,09 (m, 1H), 3,80-3,75 (m, 2H), 2,87 (t, 2H), 1,48 (d, 6H); MS m/z 393,2 (M + 1)	0,20
135		MS m/z 430,2 (M + 1)	0,38
137		MS m/z 421,1 (M + 1)	
138		MS m/z 389,2 (M + 1)	0,40

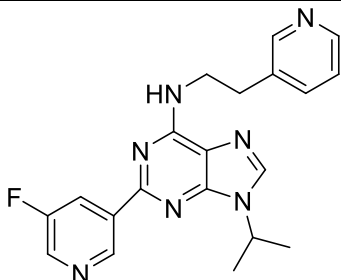
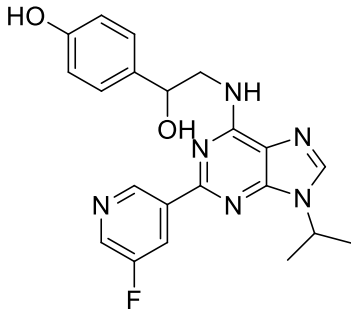
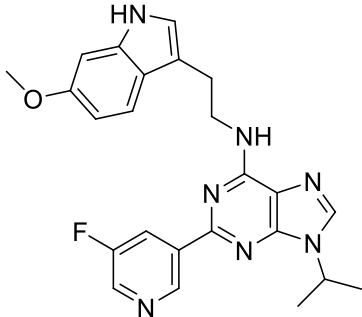
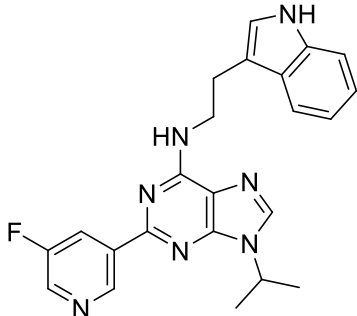
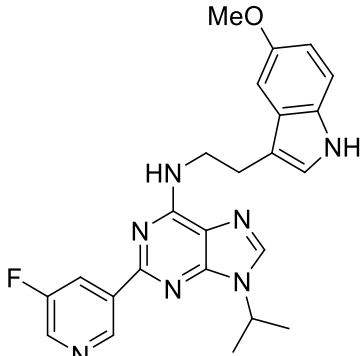
Ejemplo Número	Estructura	Datos físicos ¹ H RMN y/o MS	CE ₅₀ (% de CD34+) μM
139		MS <i>m/z</i> 400,2 (M + 1)	1,3
140		MS <i>m/z</i> 400,2 (M + 1)	0,091
141		¹ H RMN (400 Mhz, DMSO): δ = 9,42 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,70 (d, 2H), 6,61 (d, 1H), 5,08-5,00 (m, 1H), 3,76-3,70 (m, 2H), 2,87 (t, 2H), 1,47 (d, 6H); MS <i>m/z</i> 392,2 (M + 1)	0,16
143		MS <i>m/z</i> 400,2 (M + 1)	4,3

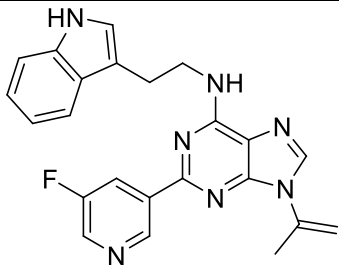
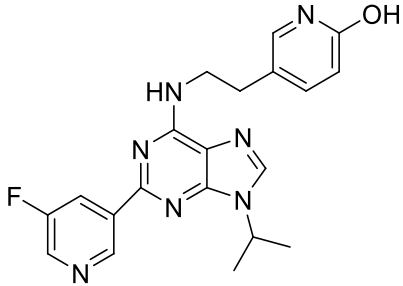
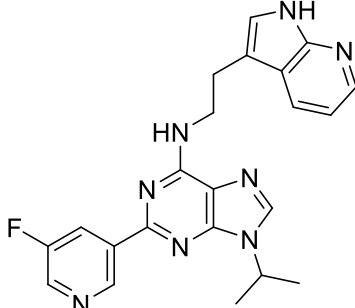
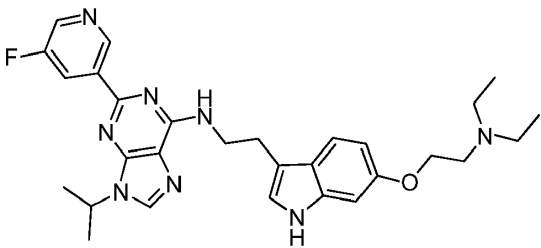
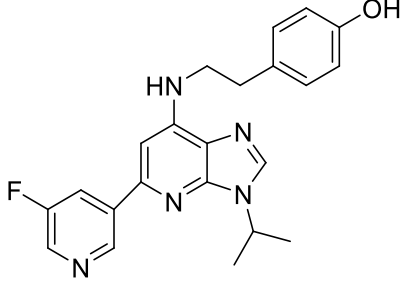
Ejemplo Número	Estructura	Datos físicos ¹ H RMN y/o MS	CE ₅₀ (% de CD34+) μM
144		MS <i>m/z</i> 389,2 (M + 1)	0,16
145		MS <i>m/z</i> 425,2 (M + 1)	5,4
146		MS <i>m/z</i> 409,1 (M + 1)	0,24
147		MS <i>m/z</i> 393,2 (M + 1)	0,092
148		MS <i>m/z</i> 432,2 (M + 1)	0,75

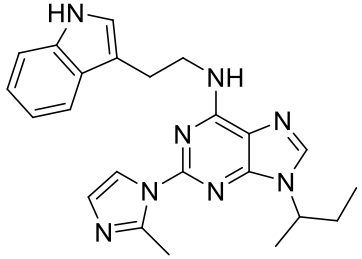
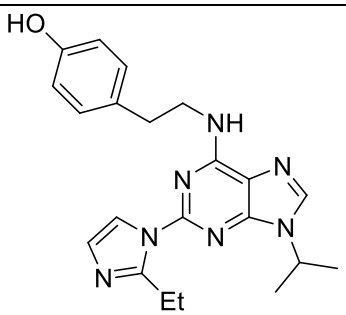
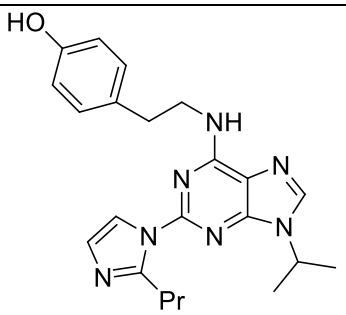
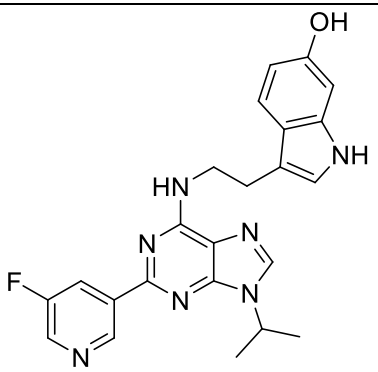
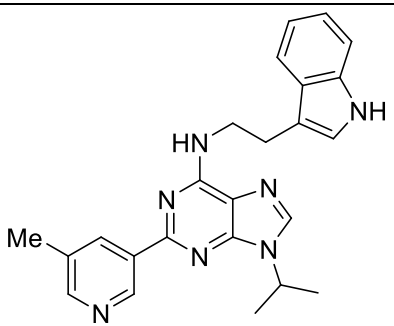
Ejemplo Número	Estructura	Datos físicos ¹ H RMN y/o MS	CE ₅₀ (% de CD34+) μM
149		MS <i>m/z</i> 416,2 (M + 1)	0,52
150		MS <i>m/z</i> 389,2 (M + 1)	0,057
151		MS <i>m/z</i> 444,1 (M + 1)	0,17
152		MS <i>m/z</i> 458,2 (M + 1)	0,35

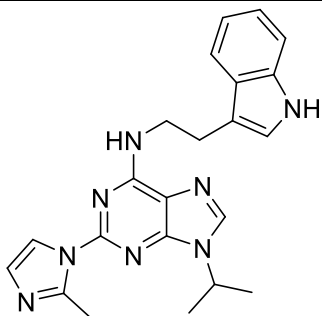
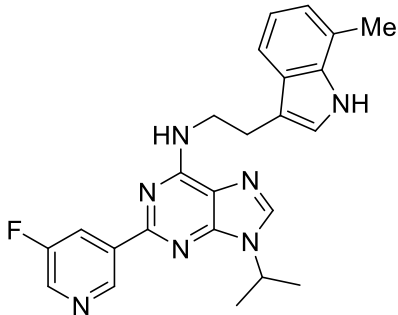
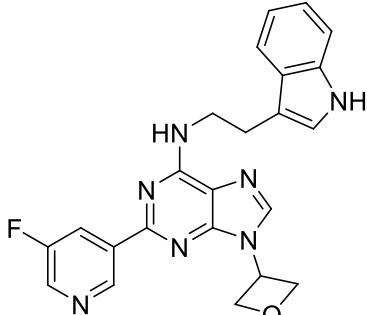
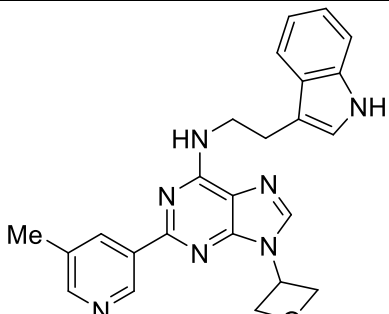
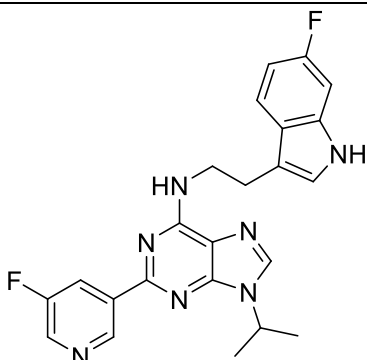
Ejemplo Número	Estructura	Datos físicos ¹ H RMN y/o MS	CE ₅₀ (% de CD34+) μM
153		¹ H RMN (400 Mhz, CD ₃ OD): δ = 9,14 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,15 (d, 2H), 6,73 (d, 2H), 5,46-5,43 (m, 1H), 4,27-3,94 (m, 6H), 2,98 (t, 2H), 2,73-2,64 (m, 1H), 2,46-2,39 (m, 1H); MS <i>m/z</i> 458,2 (M + 1)	0,22
157		¹ H RMN (400 Mhz, CD ₃ OD): δ = 9,40 (s, 1H), 8,53-8,48(m, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,08-7,04 (m, 1H), 7,01-6,97 (m, 1H), 4,08-4,03 (m, 3H), 3,94 (dd, 1H), 3,35-3,30 (m, 1H), 3,19 (t, 2H), 1,68 (d, 3H); MS <i>m/z</i> 432,2 (M + 1)	0,005
157R		MS <i>m/z</i> 432,2 (M + 1).	0,008
157S		MS <i>m/z</i> 432,2 (M + 1)	0,003

Ejemplo Número	Estructura	Datos físicos ¹ H RMN y/o MS	CE ₅₀ (% de CD34+) μM
158		MS <i>m/z</i> 444,2 (M + 1)	0,012
159		MS <i>m/z</i> 415,2 (M + 1)	0,59
160		MS <i>m/z</i> 415,2 (M + 1)	1,9
161		¹ H RMN (400 Mhz, DMSO): δ = 9,11 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,69 (d, 2H), 4,88-4,76 (m, 1H), 3,88-3,78 (m, 2H), 2,88 (t, 2H), 1,56 (d, 6H); MS <i>m/z</i> 392,2 (M + 1)	0,17
162		MS <i>m/z</i> 392,2 (M + 1)	0,14

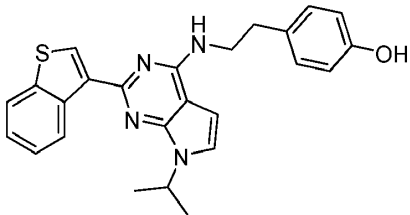
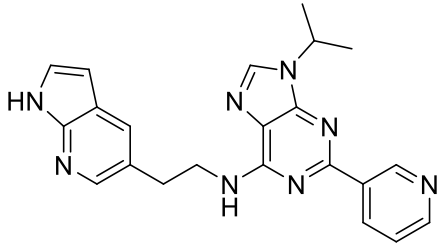
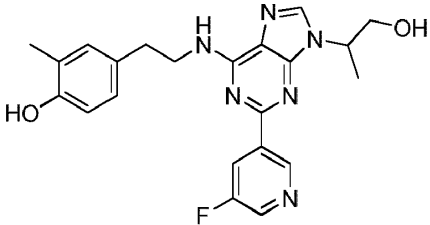
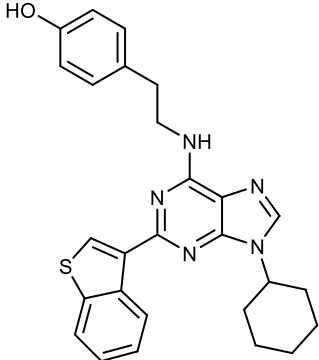
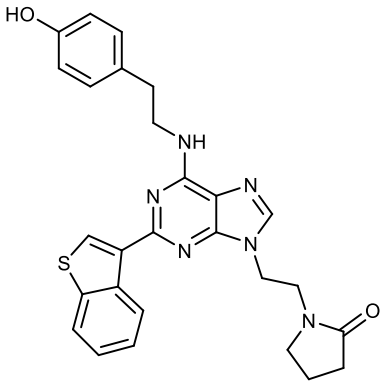
Ejemplo Número	Estructura	Datos físicos ¹ H RMN y/o MS	CE ₅₀ (% de CD34+) μM
166		MS <i>m/z</i> 378,1 (M + 1)	7,5
167		MS <i>m/z</i> 409,2 (M + 1)	0,29
169		MS <i>m/z</i> 446,2 (M + 1)	0,044
170		MS <i>m/z</i> 416,2 (M + 1)	0,006
172		MS <i>m/z</i> 446,2 (M + 1)	0,42

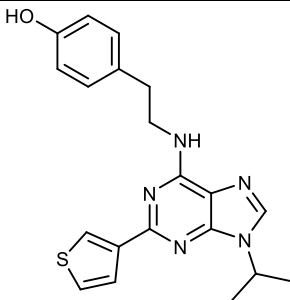
Ejemplo Número	Estructura	Datos físicos ¹ H RMN y/o MS	CE ₅₀ (% de CD34+) μM
173		MS <i>m/z</i> 414,1 (M + 1)	0,012
174		MS <i>m/z</i> 394,2 (M + 1)	2,2
175		MS <i>m/z</i> 417,2 (M + 1)	0,42
176		MS <i>m/z</i> 531,3 (M + 1)	1,1
177		¹ H RMN (400 Mhz, DMSO): δ = 9,18 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,11 (d, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,79 (t, 1H), 6,95 (d, 2H), 4,92-4,84 (m, 1H), 3,72-3,62 (m, 2H), 2,83 (t, 2H), 1,56 (d, 6H); MS <i>m/z</i> 392,2 (M + 1)	0,14

Ejemplo Número	Estructura	Datos físicos ¹ H RMN y/o MS	CE ₅₀ (% de CD34+) μM
178		¹ H RMN (400 Mhz, DMSO): δ = 10,83 (s, 1H), 8,67 (t, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,06 (t, 1H), 6,96 (t, 1H), 4,60-4,48 (m, 1H), 3,86-3,76 (m, 2H), 3,06 (t, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,05-1,85 (m, 2H), 1,56 (d, 3H), 0,76 (t, 3H); MS m/z 415,2 (M + 1)	0,003
180		MS m/z 392,2 (M + 1)	0,13
181		MS m/z 406,2 (M + 1)	2,5
182		MS m/z 432,2 (M + 1)	5,1
183		¹ H RMN (400 Mhz, DMSO): δ = 10,84 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,01 (t, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,07 (t, 1H), 6,98 (t, 1H), 4,89-4,83 (m, 1H), 3,95-3,85 (m, 2H), 3,09 (t, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,58 (d, 6H); MS m/z 412,2 (M + 1)	0,01

Ejemplo Número	Estructura	Datos físicos ¹ H RMN y/o MS	CE ₅₀ (% de CD34+) μM
184		MS <i>m/z</i> 401,2 (M + 1)	0,008
185		MS <i>m/z</i> 430,2 (M + 1)	0,024
186		MS <i>m/z</i> 430,2 (M + 1)	0,007
187		¹ H RMN (400 Mhz, DMSO): δ = 10,84 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,10 (t, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,07 (t, 1H), 6,98 (t, 1H), 5,85-5,78 (m, 1H), 5,17 (t, 2H), 5,03 (t, 2H), 3,84-3,84 (m, 2H), 3,09 (t, 2H), 2,40 (s, 3H); MS <i>m/z</i> 426,2 (M + 1)	0,034
188		MS <i>m/z</i> 434,2 (M + 1)	0,005

Ejemplo Número	Estructura	Datos físicos ¹ H RMN y/o MS	CE ₅₀ (% de CD34+) μM
189		¹ H RMN (400 Mhz, DMSO): δ = 10,65 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,68 (m, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,08 (t, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,81 (d, 1H), 4,90-4,81 (m, 1H), 3,93-3,80 (m, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,58 (d, 6H); MS m/z 432,0 (M + 1)	0,026
190		¹ H RMN (400 Mhz, DMSO): δ = 10,71 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,05 (t, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,98 (t, 1H), 6,93 (t, 1H), 4,92-4,83 (m, 1H), 3,78-3,71 (m, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,33(s, 3H), 1,59(d, 6H); MS m/z 430,2 (M + 1)	0,005
195		HPLC-MS calculado MS m/z 434,2 (M + 1)	0,003
196		MS m/z 434,2 (M + 1)	0,002
197		¹ H RMN (400 Mhz, DMSO): δ = 10,79 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,06 (t, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,90(t, 1H), 6,69 (d, 1H), 4,90-4,83 (m, 1H), 3,83-3,87 (m, 2H), 3,24 (t, 2H), 2,65(s, 3H), 1,57(d, 6H); MS m/z 430,2 (M + 1)	0,011

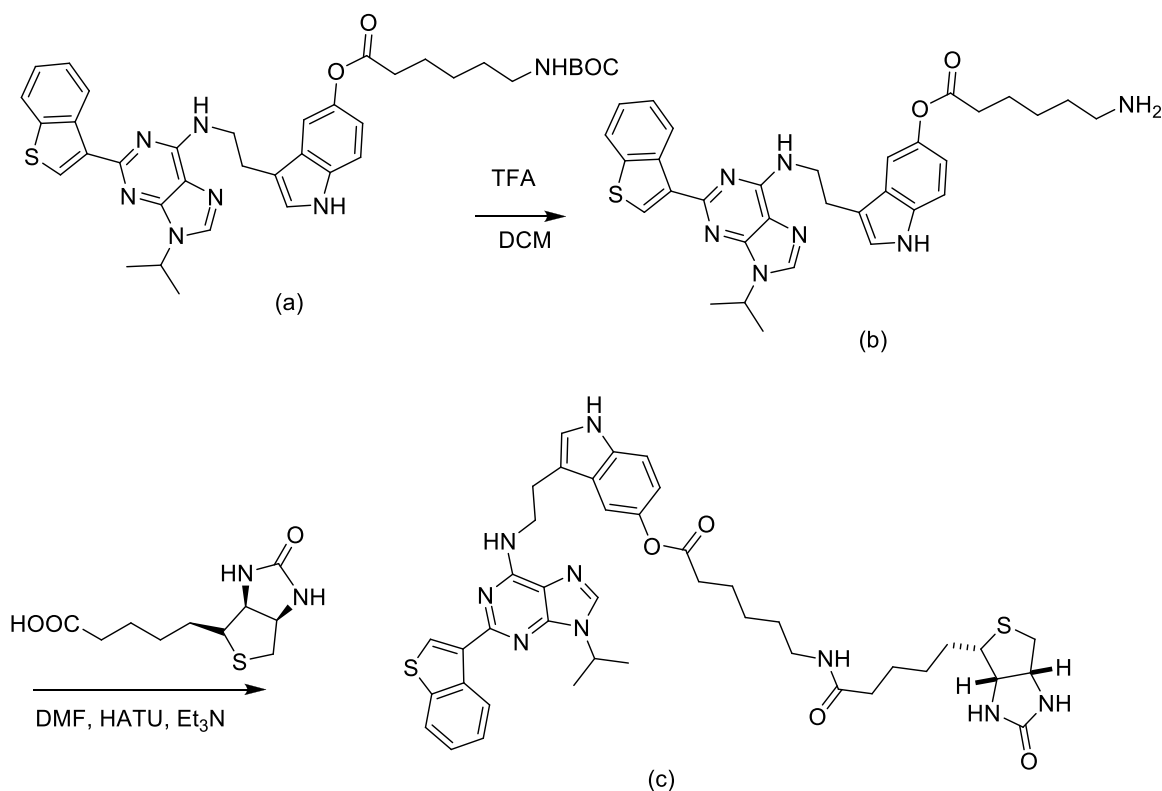
Ejemplo Número	Estructura	Datos físicos ¹ H RMN y/o MS	CE ₅₀ (% de CD34+) μM
198		MS <i>m/z</i> 429,1 (M + 1)	1,1
199		MS <i>m/z</i> 399,2 (M + 1)	1,6
200		MS <i>m/z</i> 423,2 (M + 1)	0,001
201			
202			

Ejemplo Número	Estructura	Datos físicos ¹ H RMN y/o MS	CE ₅₀ (% de CD34+) μM
203			

También se pueden preparar compuestos de tipo sonda de afinidad relacionados con los compuestos de la divulgación, tal como se describe en los siguientes ejemplos.

Ejemplo 210

6-(5-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)pentanamido)hexanoato de 3-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)-1H-indol-5-ilo



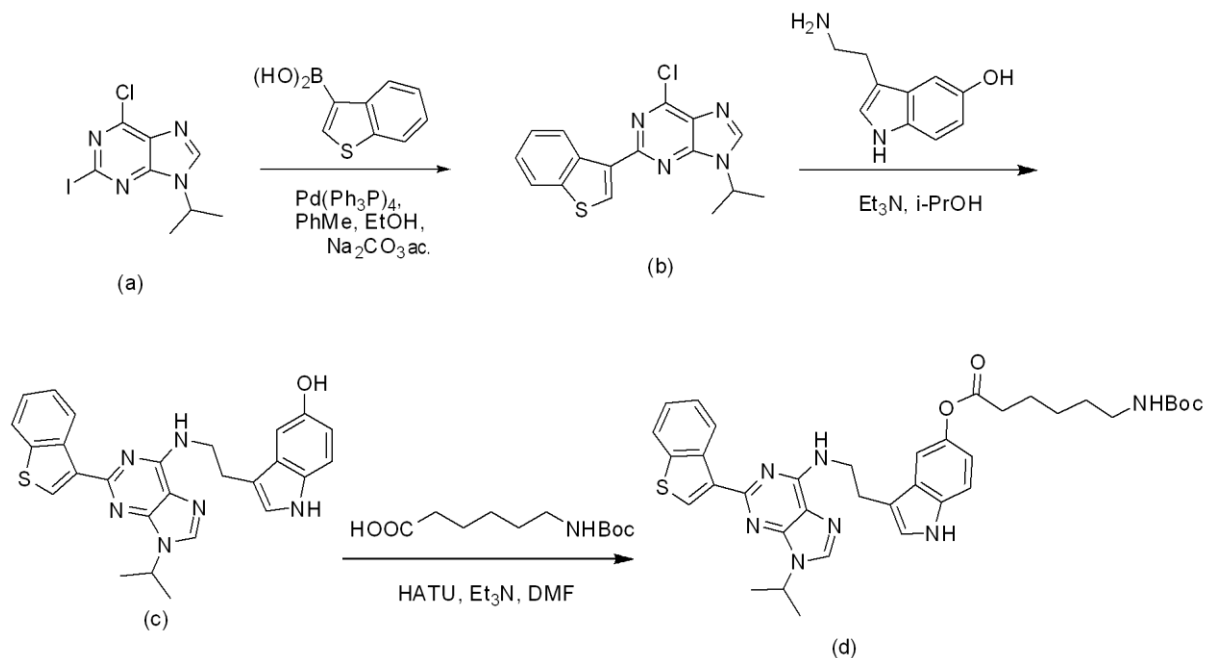
Síntesis de 6-aminohexanoato de 3-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)-1H-indol-5-ilo (e): A una solución de 6-(*tert*-butoxicarbonylamino)hexanoato de 3-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)-1H-indol-5-ilo (a) (80 mg, 0.117 mmol) in DCM (20 ml) was added TFA (5 mL). La reacción se agitó a t.a. durante 3 h. Se concentró. Se añadió solución de carbonato sódico acuosa y la mezcla se extrajo con DCM. Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato sódico y se concentraron para proporcionar el producto como un aceite. MS *m/z* 582,2 (*M* + 1).

Síntesis de 6-(5-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)pentanamido)hexanoato de 3-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)-1H-indol-5-ilo: A una solución de (+)-biotina (35 mg, 0.14 mmol) y Et₃N (36 mg, 0.35 mmol) en DMF (1 mL) se añadió HATU (90 mg, 0.24 mmol). La mezcla se agitó durante 10 min, y posteriormente se añadió a una solución de 6-aminohexanoato de 3-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)-1H-indol-5-ilo (b) (68 mg, 0.12 mmol) en DMF (1 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 16

h a t.a. y posteriormente se concentró. El residuo se purificó por HPLC en fase inversa (columna C₁₈, eluyendo con MeOH-H₂O 0.05% de TFA) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino. El Ejemplo 210 mostró un valor de CE₅₀ en el ensayo de %CD34+ de 2.1 µM.

5 Ejemplo 211

6-(tert-butoxicarbonilamino)hexanoato de 3-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)-1H-indol-5-ilo



Síntesis de 2-(benzo[b]tiofen-3-il)-6-cloro-9-isopropil-9H-purina (b): Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15d, se hizo reaccionar 6-cloro-2-yodo-9-isopropil-9H-purina (3.31 g, 0.0103 mol) con ácido benzo[b]tiofen-3-ilborónico. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (de un 20 a un 50% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido. MS *m/z* 329,0 (M + 1). ¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆): δ = 9,15 (d, 1H), 8,85 (s, 2H), 8,17 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,53 (t, 1H), 5,06 (m, 1H), 1,71 (d, 6H).

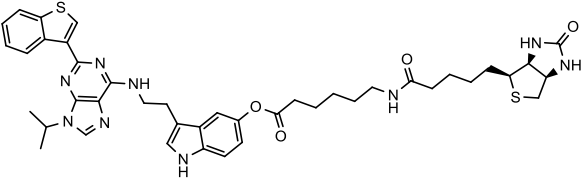
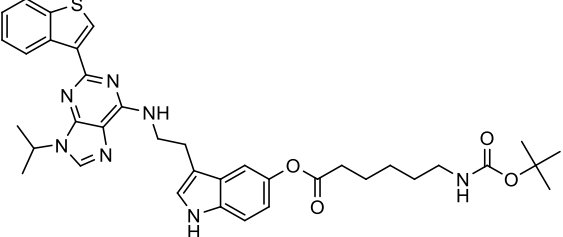
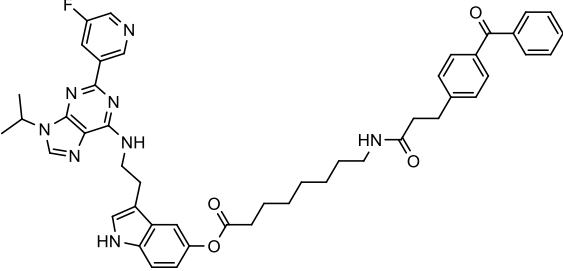
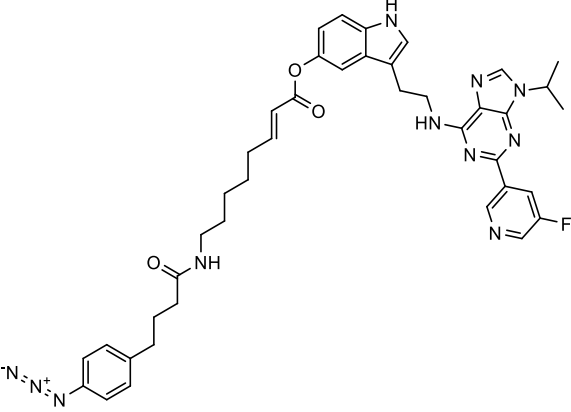
Síntesis de 3-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)-1H-indol-5-ol (c): Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15e, se hizo reaccionar 2-(benzo[b]tiofen-3-il)-6-cloro-9-isopropil-9H-purina (b) (80 mg, 0.243 mmol) con serotonina. La mezcla de reacción se concentró, a continuación, se añadió solución de bicarbonato sódico acuosa. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (de un 0 a un 5% de MeOH en eluyente de DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino. MS *m/z* 469,2 (M + 1).

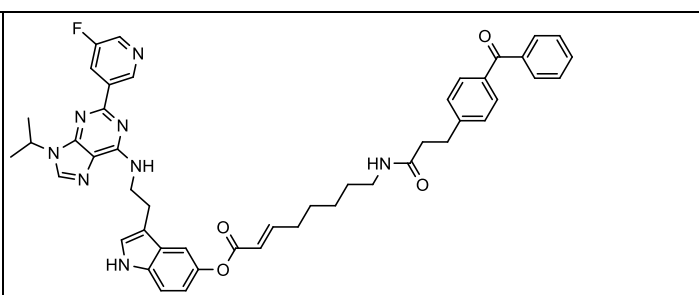
Síntesis de 6-(tert-butoxicarbonilamino)hexanoato de 3-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)-1H-indol-5-ilo (d): A una solución de 3-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)-1H-indol-5-ol (55.5 mg, 0.119 mmol) y ácido 6-(tert-butoxicarbonilamino)hexanoico (30 mg, 0.113 mmol) en DMF (3 mL) se añadió Et₃N (24 mg, 0.237 mmol) y HATU (90 mg, 0.237 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 16 h y posteriormente se concentró. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (de un 0 a un 5% de MeOH en eluyente de DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino.

Repitiendo los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores, utilizando los materiales de partida apropiados, se obtienen las siguientes sondas de afinidad, tal como se identifican en la Tabla 2.

Tabla 2

Ejemplo Número	Estructura	Datos físicos ¹ H RMN y/o MS
26		HRMS (EI) m/z 695,2585 (M + 1)
29		HRMS (EI) m/z 700,3027 (M + 1)
209		MS m/z 760,4 (M + 1)

210		¹H RMN (400 Mhz, DMSO): δ = 10,95 (s, 1H), 9,17 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,77 (t, 1H), 7,39-7,48 (m, 2H), 7,28-7,34 (m, 3H), 6,79 (dd, 1H), 6,42 (s a, 1H), 4,85-4,93 (m, 1H), 4,24-4,28 (m, 1H), 4,07-4,10 (m, 1H), 3,88-3,92 (m, 2H), 3,01-3,11 (m, 5H), 2,77 (dd, 1H), 2,53-2,57 (m, 1H), 2,00 (t, 2H), 1,63 (d, 6H), 1,23-1,60 (m, 12H); MS <i>m/z</i> 808,3 (M + 1)
211		MS <i>m/z</i> 682,2 (M + 1).
212		MS <i>m/z</i> 809,4 (M + 1)
213		MS <i>m/z</i> 758,4 (M + 1)

214		MS <i>m/z</i> 807,4 (M + 1)
-----	--	-----------------------------

Ensayos

- 5 Los siguientes ensayos se utilizan para evaluar la actividad de los compuestos de la divulgación para facilitar la expansión de células madre hematopoyéticas (HSC).

10 Las células madre hematopoyéticas (HSC) humanas CD34⁺ adultas primarias se cultivan y se criban para identificar compuestos de la divulgación que facilitan la expansión de HSC. Las células se analizan para determinar la presencia del fenotipo deseado (expresión de CD34). Los compuestos de la divulgación promueven la expansión de HSC de una forma dependiente de la dosis.

15 Medio de cultivo: El medio StemSpan SFEM es medio exento de suero (StemCell Technologies, Vancouver, BC) suplementado con las siguientes citocinas recombinantes humanas: trombopoyetina, interleucina-6, ligando de Flt-3 y factor de células madre (todos de R&D Systems, Minneapolis, MN), cada uno con una concentración final de 50 ng/mL, con vehículo (DMSO) o un compuesto de la divulgación.

20 Cultivo de células humanas: La sangre periférica movilizada con G-CSF sometida a leucoféresis humana reciente de donantes normales, células CD34⁺ de médula ósea de adulto y células CD34⁺ de sangre de cordón humanas criopreservadas se adquieren de AllCells (Berkeley, CA). Las células CD34⁺ humanas se enriquecen a partir de sangre periférica movilizada con G-CSF sometida a leucoféresis utilizando clasificación de células magnética (MACS, Direct CD34 Progenitor Cell Isolation Kit, Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Alemania) y se criopreservan. La pureza de las células CD34⁺, comprobada mediante citometría de flujo, es superior a un 90%. Después de descongelar, la viabilidad celular evaluada mediante exclusión con azul de tripano es superior a un 70%. Las células descongeladas se centrifugan y se resuspenden con medio StemSpan antes de tomar alícuotas para el cultivo inmediato. Las células se colocan en una placa con una concentración de 10⁴ células/mL en una placa de 384 pocillos (Greiner Bio-One, Monroe, Carolina del Norte) con 50 µL de medio por pocillo durante 7 días. Cada 7 días las células se transfieren a placas de pocillos mayores y se añade medio fresco para mantener la densidad celular entre 10⁴ y 5 × 10⁵ células/mL. Las células se cultivaron a 37 °C en un 5% de CO₂. Para el trasplante, las células se cultivaron en matraces de 75 cm² antes de trasplantar las células a ratones. Con una concentración de 1 micromolar, 4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol (compuesto 1, tabla 1; ejemplo 1), 4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-sec-butil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol (compuesto 2, tabla 1), y *N*-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-amina (compuesto 9, tabla 1) dan lugar cada uno a un aumento en un factor superior a 10 en el número de células CD34⁺CD45RA⁻ procedentes de 1000 HSC CD34⁺ de mPB después de 21 días en comparación con el vehículo. Los compuestos de la divulgación se sometieron a ensayo en un formato de dosis-respuesta (de 1 nM a 10 µM) para determinar la concentración eficaz que producía el efecto deseado en un 50% de las células (CE₅₀). Los compuestos de la divulgación aumentaron el número total y/o el porcentaje de células CD34⁺ con una CE₅₀ inferior a 10 µM. Los resultados se muestran en la Tabla 1 y en los ejemplos anteriores.

40 Ensayo de unidades formadoras de colonias en cultivo (CFU-C): Se añadieron células mononucleares con una concentración de 1000 por mL para un cultivo de 3 semanas de mPB y de 5 semanas de sangre de cordón y 100 células por mL para un cultivo de 1 semana de mPB y 3 semanas de CB a MethoCult SF H4436, medio de metilcelulosa exento de suero que contiene metilcelulosa en MDM de Iscove, seroalbúmina bovina, 2-mercaptoetanol, L-glutamina, transferrina humana (saturada con hierro), insulina humana recombinante y citocinas humanas recombinantes: factor de células madre, GM-CSF, IL-3, IL-6, G-CSF, y eritropoyetina (StemCell Technologies). El MethoCult se suplementa con las siguientes citocinas recombinantes humanas: trombopoyetina y ligando de Flt-3 (R&D Systems), cada una con una concentración final de 50 ng/mL. Después de agitar, la mezcla se divide en tres platos de 35 mm. Los platos se incuban durante 14 días a 37 °C en una atmósfera humidificada de un 5% de CO₂ en aire. Al final del periodo de incubación, se cuentan las colonias mieloides y eritroides con un microscopio invertido con una magnificación de 40X. El contenido de CFU-C del cultivo de expansión se calcula de la siguiente manera: número de colonias puntuadas por tres platos × número de células mononucleares totales/número de células de entrada. Hasta una semana, las células mononucleares totales se determinan multiplicando el número de células por mililitro por el volumen de cultivo. A partir de la semana 1 y en adelante, también se tiene en cuenta el número de pases. Los cultivos tratados con 4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol (compuesto 1, tabla 1; ejemplo 1) con una concentración 1 micromolar, generaron un aumento en un factor superior a 10 en el número de células formadoras de colonias

después de 21 días de cultivo de células CD34⁺ de mPB en comparación con el vehículo. El uso de una concentración 1 x 10³ de células CD34⁺ de CB con 4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol (compuesto 1, tabla 1; ejemplo 1) con una concentración 1 micromolar tomada del cultivo de 5 semanas mostró un aumento en un factor >10 en las unidades formadoras de colonias en comparación con el control. Las células tratadas con un 4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol (compuesto 1, tabla 1; ejemplo 1) generaron más colonias mixtas asociadas con un aumento en un factor >10 en las colonias de eritrocitos, un aumento en un factor >10 en las colonias de granulocitos/macrófagos y un aumento en un factor >10 en las colonias de macrófagos. Las células tratadas con 4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol (compuesto 1, tabla 1; ejemplo 1) también dan lugar a colonias de granulocitos/eritrocitos/monocitos/macrófagos mixtas, que no se observan en colonias procedentes de cultivos no tratados.

Ensayos de células formadoras de áreas de empedrado (CAFC): Las células estromales FBMD-1 se mantienen en matraces de 25 cm² y se tripsinizan después de una confluencia de 1/3. Debido a que esta línea no transformada envejece y, por lo tanto, pierde gradualmente su potencial para soportar el crecimiento de CAFC en etapas tardías, todos los alimentadores se utilizan por debajo del pase 20. Para soportar el crecimiento de CAFC en placas de 96 pocillos, se siembran 1 x 10³ células estromales por pocillo. Los cultivos se mantienen en medio de Iscove suplementado con un 10% de suero de ternera fetal (FCS), un 2.5% de suero de caballo (HS), 1% de L-glutamina, 1% de penicilina-estreptomicina, e hidrocortisona 1 x 10⁻⁵ M a 37 °C en una atmósfera humidificada de un 5% de CO₂ en aire. Después de que las capas estromales alcancen la confluencia, se inoculan con HSC CD34⁺ que se han cultivado durante 5 días con vehículo o un compuesto de la divulgación. Se añaden MNC en 8 diluciones 1:3 en serie (comenzando con 25 000 células/pocillo), con 10 pocillos para cada dosis celular. Las diluciones con pocillos con al menos un clon hematopoyético de fase oscura (área de empedrado) de al menos cinco células por debajo de la capa estromal se determinan en la semana 4. Con una concentración de prueba de 1 micromolar, el 4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol (compuesto 1, tabla 1; ejemplo 1), estimula un aumento en un factor superior a 2 en el número de células formadoras de áreas de empedrado procedentes de HSC CD34⁺ de mPB después de 5 días de cultivo, en comparación con cultivos de control que se tratan con DMSO solo.

Análisis de antígenos superficiales: Las células se lavan con medio de tinción (solución salina equilibrada de Hanks que contiene FBS (2%) y EDTA (2 mM)) y se tiñen (a 4 °C durante 30 minutos) con los anticuerpos conjugados primarios indicados. Las células se lavan en el tampón descrito previamente y se analizan utilizando un citómetro de flujo BD LSR II (Becton Dickinson, San Jose, CA). Las células se hacen pasar a una tasa de hasta 1000 células/segundo utilizando haces láser de argón de 488 nm y de HeNe de 633 nm como fuente de luz para la excitación. La emisión de 10⁴ células se mide utilizando amplificación logarítmica y se analiza utilizando el programa informático FlowJo (TreeStar Inc. Ashland, OR). Se utilizan células teñidas con anticuerpos de control de isotipo conjugados primarios para determinar la fluorescencia basal.

Determinación de subconjuntos de células CD34⁺: Los porcentajes de subconjuntos de células CD34⁺ se determinan a partir de alícuotas del cultivo celular. Las células se tiñeron con APC anti-Thy1.1, PerCP anti-CD34, PEcy7 anti-CD45RA, FITC anti-CD38, y PE anti-CD133 para la determinación de células CD34⁺Thy1.1⁺, CD34⁺CD45RA⁺, CD34⁺CD38⁺, CD133⁺CD38⁺ y CD34⁺CD133⁺. Los anticuerpos para CD34, CD38, Thy1.1 y CD45RA se adquirieron de Becton Dickinson y los anticuerpos para CD133 se adquirieron de Miltenyi Biotec. Los resultados de los análisis FACS de estos subconjuntos se proporcionan como porcentaje de la población total. El número absoluto de cada población de células en el cultivo se calcula a partir del número total de células multiplicado por el porcentaje de cada población. Partiendo de una célula CD34⁺ de CB, después de cinco semanas el número de células totales en los cultivos aumentó en promedio un factor superior a 2 en las células tratadas con 4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol (compuesto 1, tabla 1; ejemplo 1) 1 micromolar en comparación con los cultivos de control. Lo que es más importante, >50% de las células cultivadas con 4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol (compuesto 1, tabla 1; ejemplo 1) eran CD34⁺ en comparación con < 10% de las células cultivadas con vehículo, lo que dio como resultado una expansión en un factor superior a 10 de células CD34⁺ en comparación con el control y una expansión en un factor superior a 10 000 en comparación con las células de entrada. Además, la presencia de 4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol (compuesto 1, tabla 1; ejemplo 1) 1 micromolar aumentó tanto el porcentaje como los valores totales de las subpoblaciones de CD34⁺, CD34⁺CD45RA⁺, CD34⁺CD38⁺, CD133⁺CD38⁺, y CD34⁺CD133⁺ lo que dio como resultado una expansión neta en un factor superior a 30 para cada subconjunto.

Trasplante de células CD34⁺ humanas en ratones NOD.CB17-Prkdc^{scid} (NOD/SCID): Para evaluar la capacidad de repoblación *in vivo* de las células CD34⁺ y su progenie cultivada, se inyectaron células CD34⁺ sin cultivar o la progenie de células CD34⁺ cultivadas después de 4 días (mPB) o 21 días (CB) con vehículo o un compuesto de prueba por vía intravenosa a través de la vía retroorbital en ratones irradiados a un nivel subletal (3.0 Gy) de 8 a 10 semanas de edad NOD/SCID (para experimentos con HSC de mPB) o NOD/SCIDgc^{-/-} (para experimentos con HSC de CB). Con el fin de monitorizar el injerto se extrajo sangre semanalmente a través del retroorbital y se trató con solución de lisis de eritrocitos (Qiagen, Valencia, CA) para eliminar los eritrocitos, se lavó con medio de tinción y se analizó por Citometría de flujo. El injerto se midió mediante detección de anticuerpo anticélulas CD45⁺ humanas en la sangre. Los ratones se sacrifican a las 10 semanas después del trasplante; se toma BM de ambos fémures y tibias. Las células BM se lavan en medio de tinción y se tiñen con anticuerpos antihumano. Después de la incubación, la suspensión se trata con solución de lisis de eritrocitos (Qiagen, Valencia, CA) para eliminar los eritrocitos, se lava con medio de tinción y

se analiza mediante Citometría de flujo, tal como se ha descrito anteriormente. Tanto las células HSC procedentes de mPB como de CB cultivadas con 4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol (compuesto 1, tabla 1; ejemplo 1) con una concentración de 1 micromolar dan lugar a un aumento estadísticamente significativo en el porcentaje de células humanas 10 semanas después del injerto.

Identificación de dianas

Para identificar el mecanismo por el cual un compuesto de la divulgación expande HSC en un estado no diferenciado, una elaboración de perfil transcripcional de todo el genoma de las células CD34⁺ derivadas de mPB tratadas durante 24 horas con el ejemplo 1 y un análogo menos activo (factor ~20) del ejemplo 1, (2-(benzo[b]tiofen-3-il)-N-(3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)propil)-9-isopropil-9H-purin-6-amina). De los >50 000 conjuntos de sondas analizados, solamente 5 genes habían aumentado en un factor superior a 3 tras el tratamiento con el Ejemplo 1 y la mayoría también fueron inducidos en cierta medida por el análogo inactivo. Además, 5 genes disminuyeron en >70% tras el tratamiento con una concentración 1 µM del Ejemplo 1. Todos disminuyeron de una forma dependiente de la dosis y ninguno se vio afectado de forma significativa por el análogo inactivo. Los dos genes que fueron los más altamente reprimidos por el tratamiento con el Ejemplo 1 (citocromo P450 1B1 [CYP1B1] y el represor del receptor de hidrocarburos arílicos [AHR]) son regulados de forma transcripcional por el receptor de hidrocarburos arílicos (AHR). Por tanto, los compuestos de la divulgación podrían estar actuando como un antagonista de la señalización de AHR.

Además, se determinó la capacidad del Ejemplo 1 para bloquear la expresión de ARNm de CYP1B1 mediada por 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-*p*-dioxina (TCDD, dioxina) mediante qPCR en células CD34⁺ derivadas de mPB. El tratamiento con TCDD (3 nM) provocó un aumento en un factor de 4.5 en el nivel de ARNm de CYP1B1, en comparación con el control de vehículo (0.01% de tolueno). Este aumento fue inhibido por el Ejemplo 1 de una forma dependiente de la dosis, lo que indica que los compuestos de la divulgación pueden antagonizar la señalización de AHR. Para determinar los efectos del Ejemplo 1 en la transcripción de AHR, se evaluó la capacidad del Ejemplo 1 para inhibir un ensayo del gen indicador de luciferasa dependiente de AHR inducida por dioxina. La inclusión del Ejemplo 1 (1 µM) suprimió completamente la transcripción dependiente de AHR inducida por toxina cuando se utilizó en células que expresaban AHR humana. La valoración del Ejemplo 1 reveló una CE₅₀ de 127 nM, lo que demostró que el Ejemplo 1 es un potente antagonista de AHR. Curiosamente, el Ejemplo 1 inhibió solo débilmente la transcripción inducida por dioxina en células murinas y no presentó actividad en células de ratas, lo que sugiere que el Ejemplo 1 inhibe preferencialmente la AHR humana. Esto se correlaciona con una falta de actividad del Ejemplo 1 en HSC murinas y puede explicar la selectividad de especies del Ejemplo 1. Finalmente, el Ejemplo 1 tenía solamente una actividad agonista débil sobre células murinas o de rata y no pudo inducir la transcripción dependiente de AHR en células humanas.

Para explorar adicionalmente la función de la señalización de AHR en HSC, se evaluaron dos antagonistas de AHR más (alfa-nafto flavona y CH-223191). Ambos compuestos dan lugar a aumentos dependientes de la dosis en el número de células CD34⁺ cuando se cultivan con una célula CD34⁺ procedente de mPB durante 7 días: la inclusión de CH223191 1 µM proporcionó una expansión en un factor 2.2 de las células CD34⁺; la α-nafto flavona 0.75 µM proporcionó una expansión en un factor 1.9 de las células CD34⁺, mientras que el Ejemplo 1 0.75 µM proporcionó una expansión en un factor 3.4 de las células CD34⁺ totales. Con el fin de mostrar una función directa para el AHR en la expansión de HSC inducida por el Ejemplo 1, se trataron HSC CD34⁺ procedentes de CB humanas con partículas lentivíricas que contenían un ARNhc dirigido a AHR que coexpresaba GFP o un virus que coexpresaba GFP o un virus de control. Cuarenta y ocho horas después de la transducción, las células CD34⁺GFP⁺ se purificaron mediante clasificación celular y los niveles de AHR se determinaron mediante qPCR. Ambos ARNhc dirigidos a AHR dieron lugar a disminuciones en la expresión de AHR después de la transducción (un 81% con sh111 y un 51% con sh242). Estas reducciones no se observaron en células que carecían de GFP o en células transducidas con virus de control. Las células CD34⁺ procedentes de CB con una expresión de AHR reducida presentaban un fenotipo similar a las células tratadas con el Ejemplo 1 con expresión sostenida de CD34⁺. Estos datos muestran que la inhibición de la actividad de AHR por parte de un compuesto de la divulgación es suficiente para promover la expansión *ex vivo* de HSC.

Método de expansión de HSC a partir de sangre de cordón umbilical neonatal humana

El medio de cultivo utilizado es StemSpan SFEM (StemCell Technologies, N.º de Cat. 09650) suplementado con las siguientes citocinas humanas recombinantes: TPO, IL6, ligando de Flt3 y SCF cada una con una concentración final de 50 ng/mL. El medio de cultivo se prepara fresco el día de su uso.

Dilución del compuesto en el medio: se utiliza un concentrado 10 000x de un compuesto de la divulgación para las diluciones. La adición del compuesto en el medio de cultivo tiene lugar en dos pasos. El primer paso es una dilución 1:100 (10 µL de un concentrado 10 000x en 990 µL de medio de cultivo completo (que contenía citocinas) en un tubo eppendorf de 1.5 mL [USA Scientific, N.º de Cat. 1615-5500]) para generar una solución 100x de compuesto en el medio de cultivo. El segundo paso es una dilución 1:100 en el medio de cultivo que se utilizará para iniciar el cultivo celular. El volumen del cultivo es variable dependiendo del número de entrada de células CD34⁺ de sangre de cordón (CB) Por ejemplo, se siembran 1x10⁶ células CD34⁺ de CB en 20 mL de medio (5x10⁴ células/mL). En este caso, se

añaden 200 µL de la solución del Ejemplo 1 100x a los 20 mL de medio en un tubo cónico de 50 mL (Becton Dickinson, N.º de Cat. 352098) para alcanzar la concentración final (remítase a la Tabla 3).

Inicio del cultivo celular: se utilizan células CD34⁺ de CB humanas purificadas para los experimentos de expansión *ex vivo*. Después de descongelar, la viabilidad celular evaluada mediante exclusión de azul de tripano es superior a un 50%. Las células descongeladas se diluyen en un factor 5 con medio de cultivo (sin citocinas ni compuestos de la divulgación tales como el Ejemplo 1) y se centrifugan a 300g a 25 °C durante 8 minutos. Después de aspirar el sobrenadante, el pellet se resuspende con el volumen apropiado de medio de cultivo (5×10^4 células/mL, Tabla 3) antes de inyectarlo (aguja de calibre 22, productos Air-Tite; jeringa de 20 mL, BD N.º de Cat. 309661) en bolsas de AFC (Tabla 5) para su cultivo inmediato. Las células se cultivan a 37°C en un 5% de CO₂.

Adición de medio al cultivo celular: para volúmenes de medio de hasta 80 mL, se utiliza el procedimiento anterior (dilución del compuesto en medio). Para volúmenes de medio superiores a 80 mL la primera dilución 1:100 se lleva a cabo en tubos cónicos de 10 mL (Corning, N.º de Cat. 430052, Tabla 4). El segundo paso es una dilución 1:100 en el medio de cultivo, en recipientes estériles (BD Falcon, N.º de Cat. 354015) que se añade a la bolsa AFC (aguja de calibre 22, productos Air-Tite; jeringa de 60 mL, BD N.º de Cat. 309653).

Tabla 3. Diluciones del Ejemplo 1 para la expansión de células CD34⁺ procedentes de sangre de cordón inicial.

Número de células CD34 ⁺ procedentes de sangre de cordón ($\times 10^6$)	Volumen de cultivo inicial (mL)	volumen de Ejemplo 1 (µL) 100x necesario	volumen de Ejemplo 1 100x a preparar (mL)	volumen de Ejemplo 1 (µL) 10 000x necesario
0,25	5	50	1	10
0,50	10	100	1	10
0,75	15	150	1	10
1,00	20	200	1	10
1,25	25	250	1	10
1,50	30	300	1	10
1,75	35	350	1	10
2,00	40	400	1	10
2,50	50	500	1	10
3,00	60	600	1	10
4,00	80	800	1	10

Tabla 4. Diluciones del Ejemplo 1 para la adición de medio a la expansión de células CD34⁺ procedentes de sangre de cordón.

Volumen de medio a añadir (mL)	volumen de Ejemplo 1 (µL) 100x necesario	volumen de Ejemplo 1 100x a preparar (mL)	volumen de Ejemplo 1 (µL) 10 000x necesario
10,00	100	1	10
20,00	200	1	10
30,00	300	1	10
40,00	400	1	10
50,00	500	1	10
60,00	600	1	10
70,00	700	1	10
80,00	800	1	10
100,00	1,000	5	50
120,00	1,200	5	50
160,00	1,600	5	50
250,00	2,500	5	50
500,00	5,000	10	100
750,00	7,500	10	100

1,000,00	10,000	10	100
----------	--------	----	-----

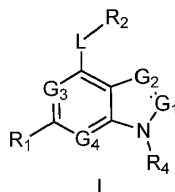
Tabla 5. Restricciones de volumen para las bolsas de American Fluoroseal Corporation.

Número de catálogo de las bolsas de AFC	Volumen para la expansión óptima (mL)	Volumen máximo de la bolsa (mL)
1PF-0007	7	7
2PF-0032	32	32
2PF-0072	71	130
2PF-0118	118	245
2PF-0197	179	580
2PF-0225	225	665
2PF-0270	270	960
2PF-750C	750	

- 5 Se puede utilizar el mismo protocolo partiendo de células de sangre periférica movilizada de un paciente para el trasplante de injerto autólogo.
- 10 También se puede preparar una composición que comprende una población de células con HSC expandidas apropiada para la administración intravenosa en forma de infusión. Con el fin de preparar las células para la infusión, las células cultivadas se compactan en forma de pellets mediante centrifugación durante 10 minutos a 300g y se resuspenden en un tampón de infusión constituido por un 5% de HSA (Baxter) con una concentración de entre 10^6 y 10^8 células/mL.
- 15 Se entiende que los ejemplos y las realizaciones descritos en la presente tienen únicamente fines ilustrativos y que los expertos en la materia sugerirán diversas modificaciones o cambios a la luz de los mismos y se han de incluir en la naturaleza y el alcance de esta solicitud.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



en el cual:

10 G_1 se selecciona entre N y CR_3 ;

G_2 , G_3 y G_4 se seleccionan independientemente entre CH y N; con la condición de que al menos 1 de G_3 y G_4 sea N; con la condición de que G_1 y G_2 no sean ambos N;

15 L se selecciona entre $-NR_{5a}(CH_2)_{2-}$, $-NR_{5a}(CH_2)_{3-}$, $-NR_{5a}CH(C(O)OCH_3)CH_2-$, $-NR_{5a}(CH_2)_2NR_{5b}-$, $-NR_{5a}(CH_2)_2S-$, $-NR_{5a}CH_2CH(CH_3)CH_2-$, $-NR_{5a}CH_2CH(OH)-$ y $-NR_{5a}CH(CH_3)CH_2-$; donde R_{5a} y R_{5b} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

20 R_1 se selecciona entre fenilo, tiofenilo, furanilo, 1H-benzoimidazolilo, isoquinolinilo, 1H-imidazopiridinilo, benzotiofenilo, pirimidinilo, piridinilo, 1H-imidazolilo, pirazinilo, piridazinilo, 1H-pirrolilo y tiazolilo, donde

25 dicho fenilo, tiofenilo, furanilo, 1H-benzoimidazolilo, isoquinolinilo, 1H-imidazopiridinilo, benzotiofenilo, pirimidinilo, piridinilo, 1H-imidazolilo, pirazinilo, piridazinilo, 1H-pirrolilo o tiazolilo de R_1 se pueden sustituir opcionalmente con de 1 a 3 radicales seleccionados independientemente entre ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, hidroxilo, amino, $-C(O)R_{8a}$, $-S(O)_{0-2}R_{8a}$, $-C(O)OR_{8a}$, y $-C(O)NR_{8a}R_{8b}$; donde R_{8a} y R_{8b} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

30 R_2 se selecciona entre $-S(O)_2NR_{6a}R_{6b}$, $-NR_{6a}C(O)R_{6b}$, $-NR_{6a}C(O)NR_{6b}R_{6c}$, fenilo, 1H-pirrollopiridin-3-ilo, 1H-indolilo, tiofenilo, piridinilo, 1H-1,2,4-triazolilo, 2-oxoimidazolidinilo, 1H-pirazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazolilo y 1H-indazolilo; donde

R_{6a} , R_{6b} y R_{6c} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; y

35 dicho fenilo, 1H-pirrollopiridin-3-ilo, 1H-indolilo, tiofenilo, piridinilo, 1H-1,2,4-triazolilo, 2-oxoimidazolidinilo, 1H-pirazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazolilo o 1H-indazolilo de R_2 está sustituido opcionalmente con de 1 a 3 radicales seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, metilo, metoxi, amino, $-O(CH_2)_nNR_{7a}R_{7b}$, $-S(O)_2NR_{7a}R_{7b}$, $-OS(O)_2NR_{7a}R_{7b}$ y $-NR_{7a}S(O)_2R_{7b}$; donde R_{7a} y R_{7b} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

40 R_3 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} y bifenilo; y

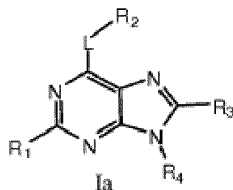
45 R_4 se selecciona entre alquilo C_{1-10} , prop-1-en-2-ilo, ciclohexilo, ciclopropilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo, oxetan-3-ilo, oxetan-2-ilo, benzhidrilo, tetrahidro-2H-piran-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, fenilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, bencilo, (4-pentilfenil)(fenil)metilo y 1-(1-(2-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecan-14-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etilo; donde

50 dicho alquilo, ciclopropilo, ciclohexilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo, oxetan-3-ilo, oxetan-2-ilo, benzhidrilo, tetrahidro-2H-piran-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, fenilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, bencilo, (4-pentilfenil)(fenil)metilo o 1-(1-(2-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecan-14-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etilo puede estar sustituido opcionalmente con de 1 a 3 radicales seleccionados independientemente entre hidroxilo, alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} sustituido con halo;

o una sal de este.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es de Fórmula 1a:

en el cual:



5 L es $-NR_{5a}(CH_2)_2-$;

donde R_{5a} se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-4;

10 R_1 se selecciona entre fenilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, furan-3-ilo, 1H-benzo[d]imidazol-1-ilo, isoquinolin-4-ilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-ilo, benzo[b]tiofen-3-ilo, pirimidin-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, 1H-imidazol-1-ilo, pirazin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridazin-4-ilo, 1H-pirrol-2-ilo y tiazol-5-ilo; donde

15 dicho fenilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, furan-3-ilo, 1H-benzo[d]imidazol-1-ilo, isoquinolin-4-ilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-ilo, benzo[b]tiofen-3-ilo, pirimidin-5-ilo, piridini-2-ilo, piridin-4-ilo, 1H-imidazol-1-ilo, pirazin-2-ilo, piridini-3-ilo, piridazin-4-ilo, 1H-pirrol-2-ilo o tiazol-5-ilo de R_1 se puede sustituir opcionalmente con de 1 a 3 radicales seleccionados independientemente entre ciano, hidroxilo, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, halo, alquilo C1-4 sustituido con halo, $-S(O)_{0-2}R_{8a}$ y $-C(O)OR_{8a}$; donde R_{8a} se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-4;

20 R_2 se selecciona entre $-NR_{6a}C(O)NR_{6b}R_{6c}$, fenilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilo, 1H-indol-3-ilo, tiofen-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1H-1,2,4-triazol-5-ilo, 2-oxoimidazolidin-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo y 1H-indazol-3-ilo; donde

R_{6a} , R_{6b} y R_{6c} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C1-4; y

25 dicho fenilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilo, 1H-indol-3-ilo, tiofen-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1H-1,2,4-triazol-5-ilo, 2-oxoimidazolidin-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo o 1H-indazol-3-ilo de R_2 está sustituido opcionalmente con de 1 a 3 radicales seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, metoxi, amino, $-OS(O)_2NR_{7a}R_{7b}$ y $-NR_{7a}S(O)_2R_{7b}$;

30 donde R_{7a} , y R_{7b} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C1-4; y

R_4 se selecciona entre isopropilo, metilo, etilo, prop-1-en-2-ilo, isobutilo, ciclohexilo, sec-butilo, (S)-sec-butilo, (R)-sec-butilo, 1-hidroxipropan-2-ilo, (S)-1-hidroxipropan-2-ilo, (R)-1-hidroxipropan-2-ilo, nonan-2-ilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo, oxetan-3-ilo, oxetan-2-ilo, benzhidrido, fenilo, tetrahidrofuran-3-ilo y bencilo; donde

35 dicho ciclohexilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo, oxetan-3-ilo, oxetan-2-ilo, benzhidrido, fenilo, tetrahidrofuran-3-ilo o bencilo pueden estar sustituidos opcionalmente con de 1 a 3 radicales seleccionados independientemente entre alquilo C1-4 y alquilo C1-4 sustituido con halo.

40 3. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R_2 se selecciona entre urea, fenilo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-3-ilo, tiofen-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 1H-1,2,4-triazol-5-ilo, 2-oxoimidazolidin-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo y 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo; donde

45 dicho fenilo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-3-ilo, tiofen-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 1H-1,2,4-triazol-5-ilo, 2-oxoimidazolidin-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo o 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo de R_2 está sustituido opcionalmente con hidroxilo, metoxi, metilo, halo, amino y aminosulfonilo.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que

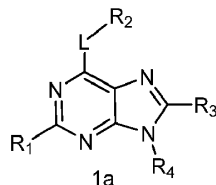
50 R_3 se selecciona entre hidrógeno, metilo y bifenilo; y

R_4 se selecciona entre isopropilo, metilo, etilo, prop-1-en-2-ilo, isobutilo, ciclohexilo, sec-butilo, (S)-sec-butilo, (R)-sec-butilo, 1-hidroxipropan-2-ilo, (S)-1-hidroxipropan-2-ilo, (R)-1-hidroxipropan-2-ilo, nonan-2-ilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo, oxetan-3-ilo, oxetan-2-ilo, benzhidrido, fenilo, tetrahidrofuran-3-ilo y bencilo; donde

55 dicho ciclohexilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo, oxetan-3-ilo, oxetan-2-ilo, benzhidrido, fenilo, tetrahidrofuran-3-ilo o bencilo pueden estar sustituidos opcionalmente con de 1 a 3 radicales seleccionados independientemente entre metilo y trifluorometilo.

5. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es de fórmula 1a:

en el que



L es $\text{-NH(CH}_2\text{)}_2\text{-}$;

R₁ se selecciona entre fenilo, tiofen-3-ilo, tiofen-2-ilo, furan-3-ilo, furan-2-ilo, benzo[b]tiofen-3-ilo, pirimidin-5-ilo, piridin-4-ilo, piridin-2-ilo, pirazin-2-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, 1H-imidazol-1-ilo, tiazol-4-ilo, 1H-pirrol-2-ilo, tiazol-5-ilo, y piridin-3-ilo; donde

dicho fenilo, tiofen-3-ilo, tiofen-2-ilo, furan-3-ilo, furan-2-ilo, benzo[b]tiofen-3-ilo, pirimidin-5-ilo, piridin-4-ilo, piridin-2-ilo, pirazin-2-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, 1H-imidazol-1-ilo, tiazol-4-ilo, 1H-pirrol-2-ilo, tiazol-5-ilo o piridin-3-ilo de R₁ se sustituye opcionalmente con de 1 a 3 radicales seleccionados independientemente entre ciano, metilo, metilsulfonilo, metoxi, halo, hidroxilo, carboxilo, etoxicarbonilo, metilaminocarbonilo y amino;

R₂ se selecciona entre aminosulfonilo, metilcarbonilamino, urea, fenilo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-3-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 1H-1,2,4-triazol-5-ilo, 2-oxoimidazolidin-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo y 1H-indazol-5-ilo; donde

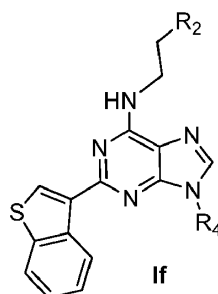
dicho fenilo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-3-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 1H-1,2,4-triazol-5-ilo, 2-oxoimidazolidin-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo y 1H-indazol-5-ilo de R₂ está sustituido opcionalmente con hidroxilo, metoxi, metilo, halo, amino y aminosulfonilo; y

R₄ se selecciona entre isopropilo, isobutilo, sec-butilo, 1-hidroxipropan-2-ilo, ciclopropilo, oxetan-3-ilo, oxetan-2-ilo, benzhidrilo, tetrahidro-2H-piran-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, fenilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, bencilo, (4-pentilfenil)(fenil)metilo y 1-(1-(2-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecan-14-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etilo; donde

dicho ciclopropilo, oxetan-3-ilo, oxetan-2-ilo, benzhidrilo, tetrahidro-2H-piran-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, fenilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, bencilo, (4-pentilfenil)(fenil)metilo o 1-(1-(2-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecan-14-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etilo puede estar sustituido opcionalmente con de 1 a 3 radicales seleccionados independientemente entre metilo y trifluorometilo.

6. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es de fórmula 1f:

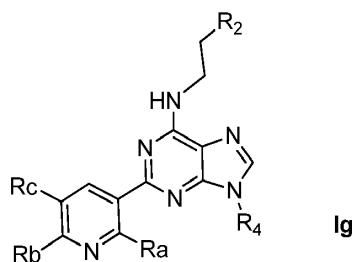
en el cual:



R₂ se selecciona entre 1H-indol-3-ilo y fenilo sustituidos opcionalmente con hidroxilo; y

R₄ se selecciona entre isopropilo, sec-butilo, benzhidrilo, nonan-2-ilo, oxetan-3-ilo y tetrahidrofuran-3-ilo.

7. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es de fórmula 1g:



en el cual:

5 R_2 se selecciona entre 1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilo; 1H-indol-3-ilo sustituido opcionalmente con de 1 a 2 radicales seleccionados independientemente entre halo, metilo y metoxi, y fenilo sustituido opcionalmente con de 1 a 2 radicales seleccionados independientemente entre metilo, halo e hidroxi;

10 R_4 se selecciona entre isopropilo, sec-butilo, 1-hidroxipropan-2-ilo, prop-1-en-2-ilo, benzhidrilo, nonan-2-ilo, oxetan-3-ilo y tetrahidrofuran-3-ilo.

R_a , R_b y R_c se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, ciano, metilo, halo, $-SO_2CH_3$ y trifluorometilo.

15

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores que se selecciona entre:

4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;

20

4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-sec-butil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;

4-(2-(9-benzhidril-2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;

25

4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol

4-(2-(9-isopropil-2-(tiofen-2-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;

4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-(4-(trifluorometil)bencil)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;

30

4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-isobutil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;

4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-metil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;

35

4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-(4-metilbencil)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;

N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-amina;

2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-isopropil-N-(2-(tiofen-3-il)etil)-9H-purin-6-amina;

40

3-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;

2-(benzo[b]tiofen-3-il)-N-(4-fluorofenetil)-9-isopropil-9H-purin-6-amina;

45

N-(4-aminofenetil)-2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-amina;

4-(2-(9-isopropil-2-(pirimidin-5-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;

4-(2-(9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;

50

4-(2-(9-isopropil-2-fenil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;

4-(2-(9-isopropil-2-(tiofen-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;

4-(2-(2-(furan-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;

55

2-(benzo[b]tiofen-3-il)-N-(4-fluorofenetil)-9-fenil-9H-purin-6-amina;

4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-(nonan-2-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
 N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-sec-butil-9H-purin-6-amina;
 4-(2-(9-isopropil-2-(piridin-4-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
 5-(6-(4-hidroxfenetilamino)-9-isopropil-9H-purin-2-il)nicotinato de etilo;
 4-(2-((9-isopropil-2-(5-metoxipiridin-3-il)-9H-purin-6-il)amino)etil)fenol;
 4-(2-(2-(6-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
 4-(2-(9-isopropil-2-(4-metilpiridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
 5-(6-(4-hidroxfenetilamino)-9-isopropil-9H-purin-2-il)nicotinonitrilo;
 4-(2-(2-(1H-imidazol-1-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
 4-(2-(9-isopropil-2-(piridinazil-4-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
 4-(2-(9-isopropil-2-(pirazin-2-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
 4-(2-(9-isopropil-2-(piridin-2-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
 4-(2-(9-isopropil-2-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
 4-(2-(9-isopropil-2-(5-metilpiridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
 4-(2-(2-(4-cloropiridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
 4-(2-(2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
 4-(2-((9-isopropil-2-(4-metiltiofen-3-il)-9H-purin-6-il)amino)etil)fenol;
 4-(2-(9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)-2-metoxifenol;
 N-[2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)etil]-9-(propan-2-il)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-amina;
 N-[2-(5-metil-1H-indol-3-il)etil]-9-(propan-2-il)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-amina;
 1-(2-([9-(propan-2-il)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-il]amino)etil)imidazolindin-2-ona;
 N-(2-([9-(propan-2-il)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-il]amino)etil)piridin-2-amina;
 9-(propan-2-il)-N-[3-(1H-pirazol-4-il)propil]-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-amina;
 N-[2-([3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)sulfanil]etil]-9-(propan-2-il)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-amina;
 1-(2-([2-(1-benzotiofen-3-il)-9-(propan-2-il)-9H-purin-6-il]amino)etil)imidazolindin-2-ona;
 N-[2-(5-amino-1H-1,2,4-triazol-3-il)etil]-2-(1-benzotiofen-3-il)-9-(propan-2-il)-9H-purin-6-amina;
 N-(2-([2-(1-benzotiofen-3-il)-9-(propan-2-il)-9H-purin-6-il]amino)etil)piridin-2-amina;
 2-(1-benzotiofen-3-il)-9-(propan-2-il)-N-[3-(1H-pirazol-4-il)propil]-9H-purin-6-amina;
 2-(1-benzotiofen-3-il)-N-[3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)propil]-9-(propan-2-il)-9H-purin-6-amina;
 (2-([2-(1-benzotiofen-3-il)-9-(propan-2-il)-9H-purin-6-il]amino)etil)urea;
 N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-9-(propan-2-il)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-amina;
 N-(4-(2-(9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenil)metanosulfonamida;
 4-(2-(2-(piridin-3-il)-9-(tetrahidrofuran-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;

	4-(2-(9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)propil)fenol;
5	4-(2-(9-(oxetan-3-il)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
	4-(2-(9-(1-hidroxipropan-2-il)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
	Sulfamato de 4-(2-(9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenilo;
10	4-(2-(2-(2-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
	4-(2-(9-isopropil-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
15	4-(2-(9-isopropil-2-(tiazol-5-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
	4-(2-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
	4-(2-(2-(2,4-dimetil-1H-imidazol-1-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
20	4-(2-(9-isopropil-2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
	5-(9-sec-butil-6-(4-hidroxi-3-metilfenetilamino)-9H-purin-2-il)nicotinonitrilo;
25	9-isopropil-N-(2-(5-metil-1H-pirazol-3-il)etil)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-amina;
	4-(2-(2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-(oxetan-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
	4-(2-(2-(5-cloropiridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
30	4-(2-(9-isopropil-2-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
	5-(6-(2-(1H-indol-3-il)etilamino)-9-sec-butil-9H-purin-2-il)nicotinonitrilo;
35	N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-9-sec-butil-2-(5-metilpiridin-3-il)-9H-purin-6-amina;
	(R)-N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-9-sec-butil-(5-fluoropiridin-3-il)-9H-purin-6-amina;
	(S)-N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-9-sec-butil-(5-fluoropiridin-3-il)-9H-purin-6-amina;
40	N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-9-sec-butil-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9H-purin-6-amina;
	(R)-N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-9-sec-butil-2-(5-metilpiridin-3-il)-9H-purin-6-amina;
45	(S)-N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-9-sec-butil-2-(5-metilpiridin-3-il)-9H-purin-6-amina;
	5-(6-(4-hidroxfenetilamino)-9-(oxetan-3-il)-9H-purin-2-il)nicotinonitrilo;
	4-(2-(6-(5-fluoropiridin-3-il)-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)etil)fenol;
50	4-(2-(6-(benzo[b]tiofen-3-il)-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)etil)fenol;
	(R)-4-(2-(2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-(tetrahidrofuran-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
55	4-(2-(9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)-3-metilfenol;
	5-(6-(4-hidroxfenetilamino)-9-isopropil-9H-purin-2-il)picolinonitrilo;
	3-(6-(4-hidroxfenetilamino)-9-isopropil-9H-purin-2-il)isonicotinonitrilo;
60	4-(2-(2-(5-fluoropiridin-3-il)-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)etil)fenol;
	3-(6-(4-hidroxfenetilamino)-9-isopropil-9H-purin-2-il)picolinonitrilo;
65	4-(2-(9-isopropil-2-(6-metilpiridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
	4-(2-(9-isopropil-2-(isoquinolin-4-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;

2-cloro-4-(2-(9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;

3-fluoro-4-(2-(9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;

5 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-amina;

N-(2-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)etil)-9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9*H*-purin-6-amina;

10 4-(2-(9-isopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)-2-metilfenol;

4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-(oxetan-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;

(*S*)-4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-(tetrahidrofuran-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;

15 (*R*)-4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-(tetrahidrofuran-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;

2-(6-(2-(1H-indol-3-il)etilamino)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9H-purin-9-il)propan-1-ol;

20 (*R*)-2-(6-(2-(1H-indol-3-il)etilamino)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9H-purin-9-il)propan-1-ol;

(*S*)-2-(6-(2-(1H-indol-3-il)etilamino)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9H-purin-9-il)propan-1-ol;

(*R*)-N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-(tetrahidrofuran-3-il)-9H-purin-6-amina;

25 4-(2-(2-(3H-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;

4-(2-(2-(1H-imidazo[4,5-*b*]piridin-1-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;

30 4-(2-(6-(5-fluoropiridin-3-il)-1-isopropil-1H-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-ilamino)etil)fenol;

4-(2-(2-(4,5-dimetil-1H-imidazol-1-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;

2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-N-(2-(piridin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina;

35 4-(2-(2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)-1-hidroxietil)fenol;

2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-N-(2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)etil)-9H-purin-6-amina;

40 N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-amina;

2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-N-(2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil)-9H-purin-6-amina;

N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-(prop-1-en-2-il)-9H-purin-6-amina;

45 5-(2-(2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)piridin-2-ol;

N-(2-(1H-pirolo[2,3-*b*]piridin-3-il)etil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-amina;

50 N-(2-(6-(2-(dietilamino)etoxi)-1H-indol-3-il)etil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-amina;

4-(2-(5-(5-fluoropiridin-3-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-ilamino)etil)fenol;

N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-9-sec-butil-2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-9H-purin-6-amina;

55 4-(2-(2-(2-etil-1H-imidazol-1-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;

4-(2-(9-isopropil-2-(2-propil-1H-imidazol-1-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;

60 3-(2-(2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)-1H-indol-6-ol;

N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-9-isopropil-2-(5-metilpiridin-3-il)-9H-purin-6-amina;

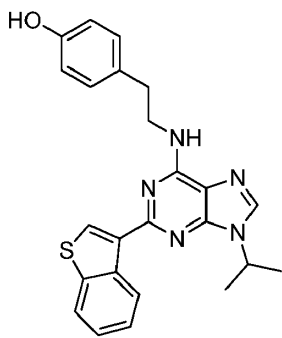
N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-9-isopropil-2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-9H-purin-6-amina;

65 2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-N-(2-(7-metil-1H-indol-3-il)etil)-9H-purin-6-amina;

N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-(oxetan-3-il)-9H-purin-6-amina;
 N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-2-(5-metilpiridin-3-il)-9-(oxetan-3-il)-9H-purin-6-amina;
 N-(2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-amina;
 2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-N-(2-(6-metil-1H-indol-3-il)etil)-9H-purin-6-amina;
 2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-N-(2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil)-9H-purin-6-amina;
 N-(2-(4-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-amina;
 N-(2-(7-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-9H-purin-6-amina;
 2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-N-(2-(4-metil-1H-indol-3-il)etil)-9H-purin-6-amina;
 4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)etil)fenol;
 4-(2-(2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-(1-hidroxipropan-2-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)-2-metilfenol;
 4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-ciclohexil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol;
 4-(2-(9-isopropil-2-(tiofen-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenol; y
 1-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-6-(4-hidroxifenetilamino)-9H-purin-9-il)etil)pirrolidin-2-ona;

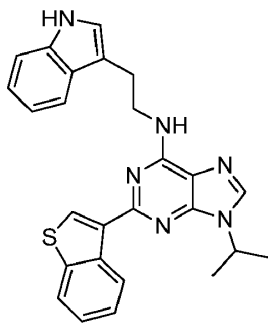
o una sal de este.

9. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto se representa mediante la fórmula:



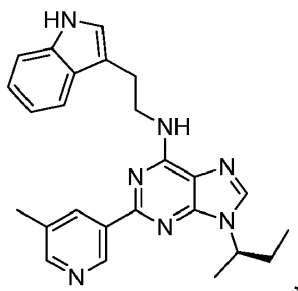
o una sal de este; o

mediante la fórmula:



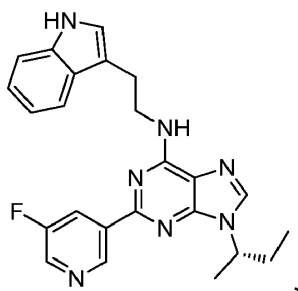
o una sal de este; o

mediante la fórmula:



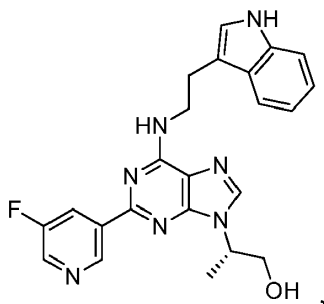
o una sal de este; o

5 mediante la fórmula:



o una sal de este; o

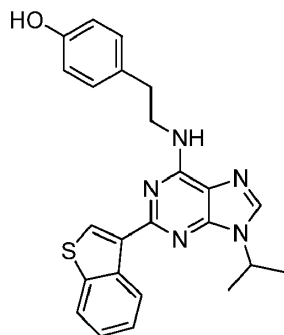
mediante la fórmula:



10

o una sal de este.

10. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto se representa mediante la fórmula:

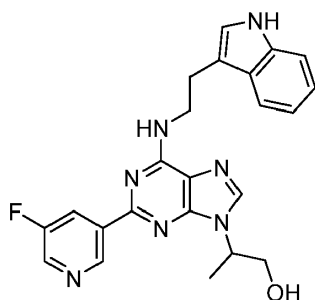


15

, o una sal de este.

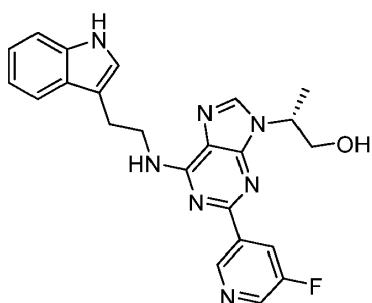
11.El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto se representa mediante la fórmula:

20



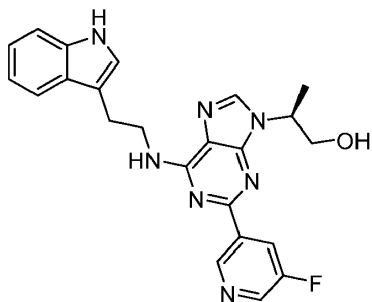
, o una sal de este.

- 5 12. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto se representa mediante la fórmula:



, o una sal de este.

- 10 13. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto se representa mediante la fórmula:



, o una sal de este.

14. Una composición que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

- 15 15. Un método *in vitro* o *ex vivo* para aumentar el número de células madre y precursoras, comprendiendo dicho método poner en contacto las células madre con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde el compuesto es capaz de antagonizar la actividad y/o expresión de receptor de hidrocarburos arílicos y/o un efector posterior de la vía del receptor de hidrocarburos arílicos.

- 20 16. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para su uso en un método de tratamiento mediante el aumento del número de células madre y precursoras; donde el compuesto es capaz de antagonizar la actividad y/o expresión del receptor de hidrocarburos arílicos y/o un efector posterior de la vía del receptor de hidrocarburos arílicos.

- 25 17. El método de la reivindicación 15 o un compuesto para su uso en un método de tratamiento de la reivindicación 16, donde: (i) las células madre son humanas; y/o (ii) las células madre se obtienen de médula ósea, las células madre se obtienen de sangre de cordón umbilical y/o las células madre son células madre hematopoyéticas.

- 30 18. Un método *ex vivo* para expandir células madre hematopoyéticas, donde el método comprende (a) proporcionar una población de células iniciales que comprende células madre hematopoyéticas y (b) cultivar dicha población de células madre inicial *ex vivo* en presencia de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en condiciones adecuadas para la expansión de células madre hematopoyéticas, donde el compuesto es capaz de antagonizar la actividad y/o expresión de receptor de hidrocarburos arílicos y/o un efector posterior de la vía del receptor de hidrocarburos arílicos; y donde opcionalmente el efector posterior de la vía del receptor de hidrocarburos arílicos se selecciona entre Cyp1B1, Cyp1A1, Beta catenina, AHRR, STAT5 y STAT1.

35

19.El método de la reivindicación 18, donde:

- 5 (a) dicha población celular inicial se enriquece en células CD34+, o
- (b) dicha población celular inicial procede de células de sangre de cordón umbilical; o
- 10 (c) dicha población celular inicial procede de una o dos unidades de sangre de cordón, preferentemente una unidad de sangre de cordón; o
- (d) dicha población de células inicial procede de células de sangre periférica movilizada, donde opcionalmente las células de sangre periférica movilizada se obtienen de un único sujeto mamífero.

15 20.El método de la reivindicación 18 o la reivindicación 19, donde:

- (a) dicha población celular inicial consta esencialmente de células CD34+ purificadas de una o dos unidades de sangre de cordón, preferentemente una unidad de sangre de cordón; o
- 20 (b) dichas condiciones para la expansión de células madre hematopoyéticas incluyen cultivar dicha población celular inicial en presencia de una cantidad suficiente de IL6, Flt3-L, TPO y SCF; o
- (c) dicho compuesto se añade al medio de cultivo celular con una concentración de entre 1 pM y 10 µM; o
- 25 (d) dicha población celular inicial consta esencialmente de células CD34+ purificadas de una o dos unidades de sangre de cordón, preferentemente una unidad de sangre de cordón; o
- (e) dicha población celular inicial se cultiva en presencia de dicho compuesto durante un tiempo suficiente para una expansión en un factor de 10 a 50 000 de las células CD34+; o
- 30 (f) el método comprende resuspender las células expandidas en un medio farmacéuticamente aceptable adecuado para la administración a un hospedador mamífero.

35 21.Un kit para expandir células madre hematopoyéticas, que comprende un compuesto tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 e instrucciones para su uso en un método de cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20, y, opcionalmente, uno o más de los siguientes elementos: citocinas, factores de crecimiento y medios de crecimiento celular, donde dichas una o más citocinas o factores de crecimiento se seleccionan preferentemente del grupo compuesto por IL6, Flt3-L, SCF y TPO.

40 22.Una composición que comprende una población celular con células madre hematopoyéticas expandidas y un compuesto tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

23.La composición de la reivindicación 22, donde:

- 45 (a) dicha población celular con células madre hematopoyéticas expandidas procede de una o dos unidades de sangre de cordón, preferentemente una unidad de sangre de cordón, donde dicha composición contiene una cantidad total de células de al menos 10^5 células, 10^7 células, 10^8 células o 10^9 células, y donde entre un 20-100% de las células totales son células CD34+; o
- 50 (b) dicha composición contiene entre un 0.1%-40% de las células totales que expresa los marcadores CD34 y Thy1; un 20-80% de las células totales que expresa los marcadores CD34 y CD45RA; siendo un 10-95% de las células CD38+; y siendo un 5-70% de las células CD133+; o
- (c) dicha composición es apropiada para la infusión intravenosa y dicha composición comprende al menos 10^4 células / kg transfundidas al paciente, preferentemente entre 10^5 células / kg y 10^9 células / kg.
- 55

24. Una composición de acuerdo con la reivindicación 22 o la reivindicación 23 para su uso en un método de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénico en un sujeto mamífero.

60 25. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una composición de acuerdo con la reivindicación 22 o la reivindicación 23 para su uso en un método de tratamiento mediante la expansión de células madre hematopoyéticas que se utilizan en el tratamiento de una enfermedad inmunodeficiente heredada, una enfermedad autoinmunitaria y/o un trastorno hematopoyético.

65 26. El compuesto o composición para su uso en un método de tratamiento de acuerdo con la reivindicación 25, donde:

(a) la administración es un trasplante autólogo y el trastorno hematopoyético se selecciona entre mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, leucemia mieloide aguda, neuroblastoma, tumores de células germinales, trastornos autoinmunitarios y amiloidosis; o

5 (b) los trastornos autoinmunitarios se seleccionan entre lupus sistémico eritematoso y esclerosis sistémica; o

10 (c) el trastorno hematopoyético se selecciona entre leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica crónica, trastornos mieloproliferativos, síndromes mielodisplásicos, mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, anemia aplásica, aplasia pura de eritrocitos, hemoglobinuria nocturna paroxismal, anemia de Fanconi, talasemia mayor, anemia de células falciformes, inmunodeficiencia combinada grave, síndrome de Wiskott-Aldrich, linfocitosis hemofagocítica y errores congénitos del metabolismo, tales como mucopolisacaridosis, enfermedad de Gaucher, leucodistrofias metacromáticas y adrenoleucodistrofias.

15 27. El método de la reivindicación 18, donde dicha población celular inicial consta esencialmente de células CD34+ purificadas a partir de una o dos unidades de sangre de cordón, preferentemente una unidad de sangre de cordón; y

(i) dicha población celular inicial se cultiva en presencia de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 desde aproximadamente 3 días hasta aproximadamente 90 días, preferentemente entre 7 y 35 días; y/o

20 (ii) dicha población celular inicial se cultiva en presencia de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 durante un tiempo suficiente para una expansión en un factor de 100 a 10 000 de las células CD34+.

25 28. El método de la reivindicación 27, donde dicha población celular inicial se cultiva en presencia de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 durante no más de 21 días, 14 días o 7 días y/o hasta que se obtienen la expansión en el factor indicado y las poblaciones celulares características.

Figura 1 PXRD del Ejemplo 1 como molécula libre (no sal)

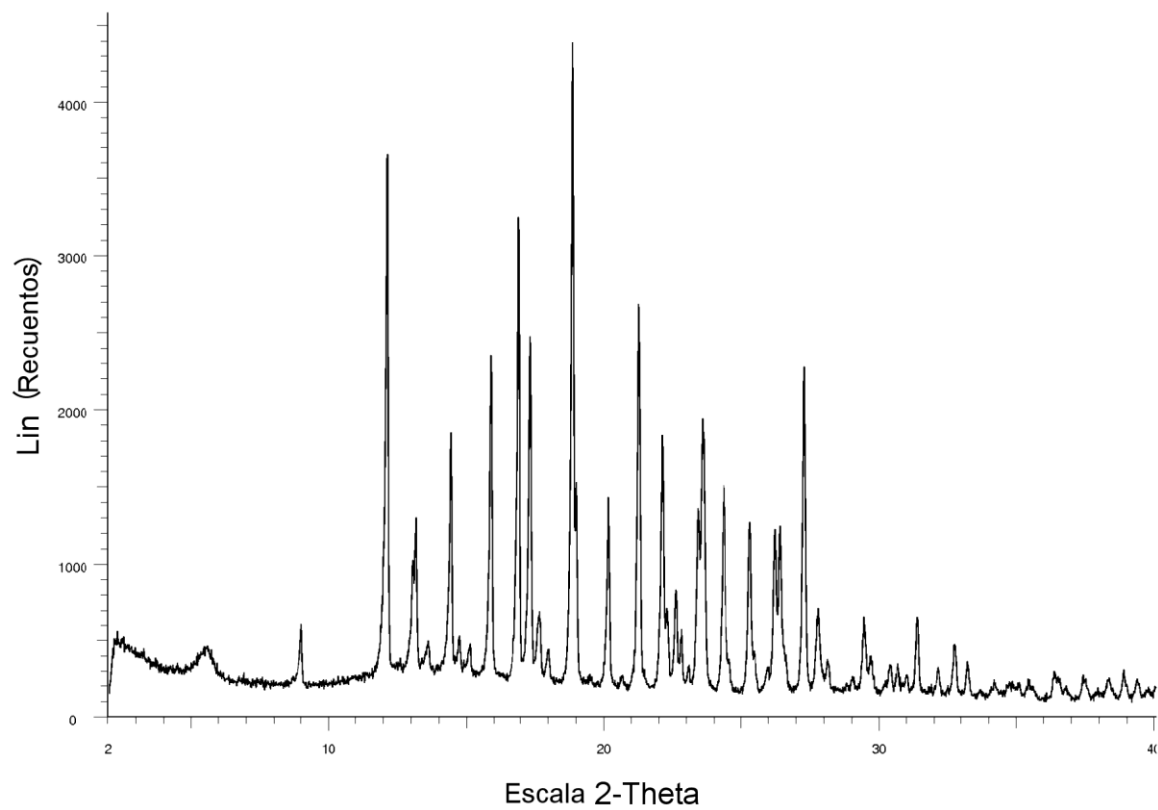


Figura 2 PXRD de la sal de nitrato del Ejemplo 1

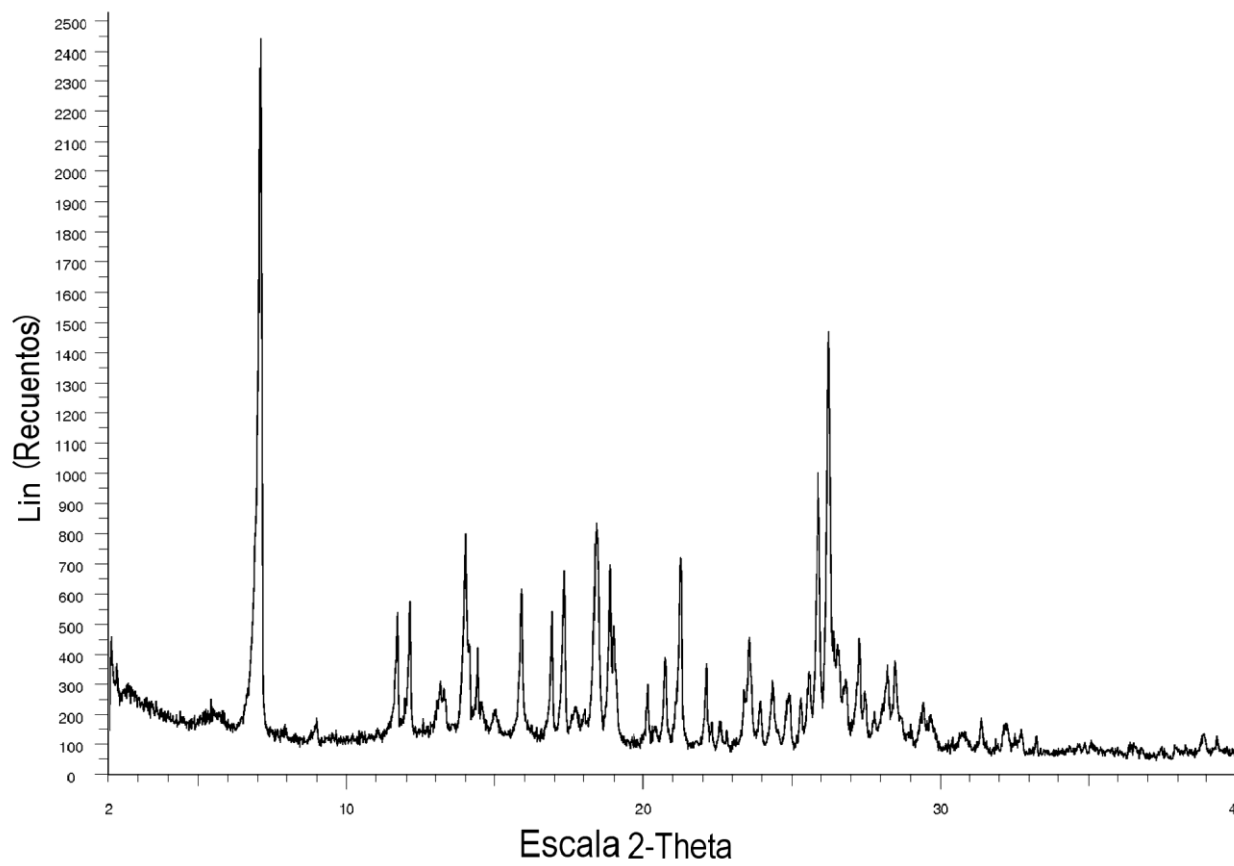


Figura 3 PXRD de la sal de mesilato del Ejemplo 1

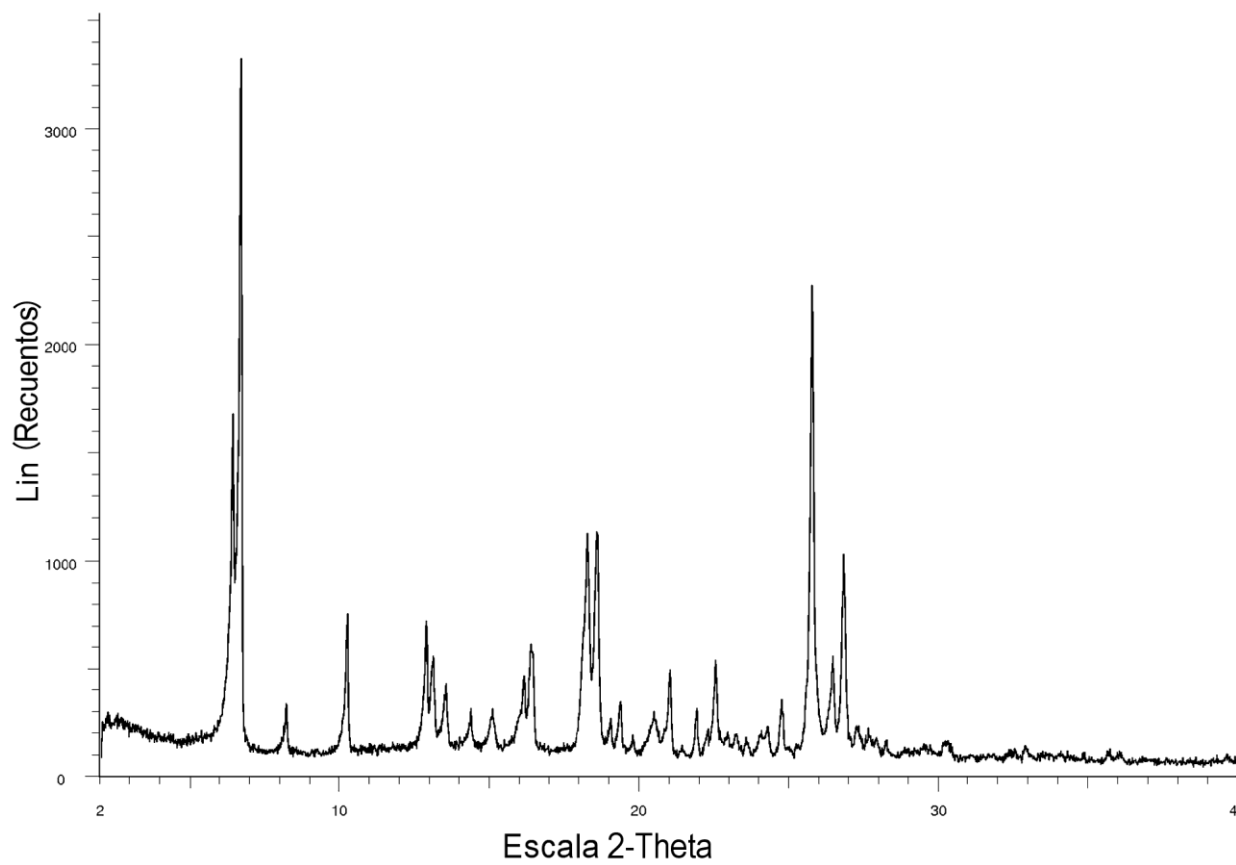


Figura 4 PXRD de la sal de tosilato del Ejemplo 1

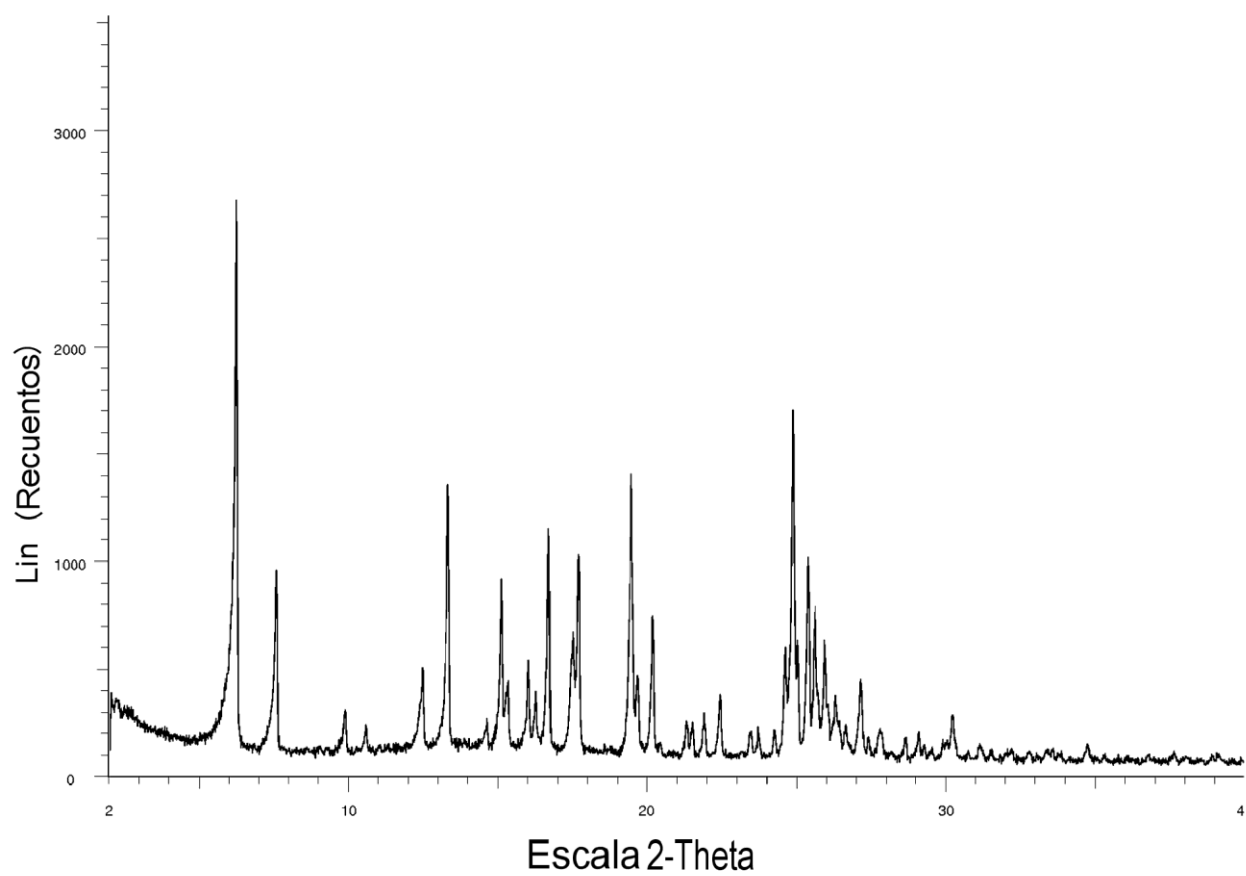


Figura 5 PXRD de la sal de clorhidrato del Ejemplo 1

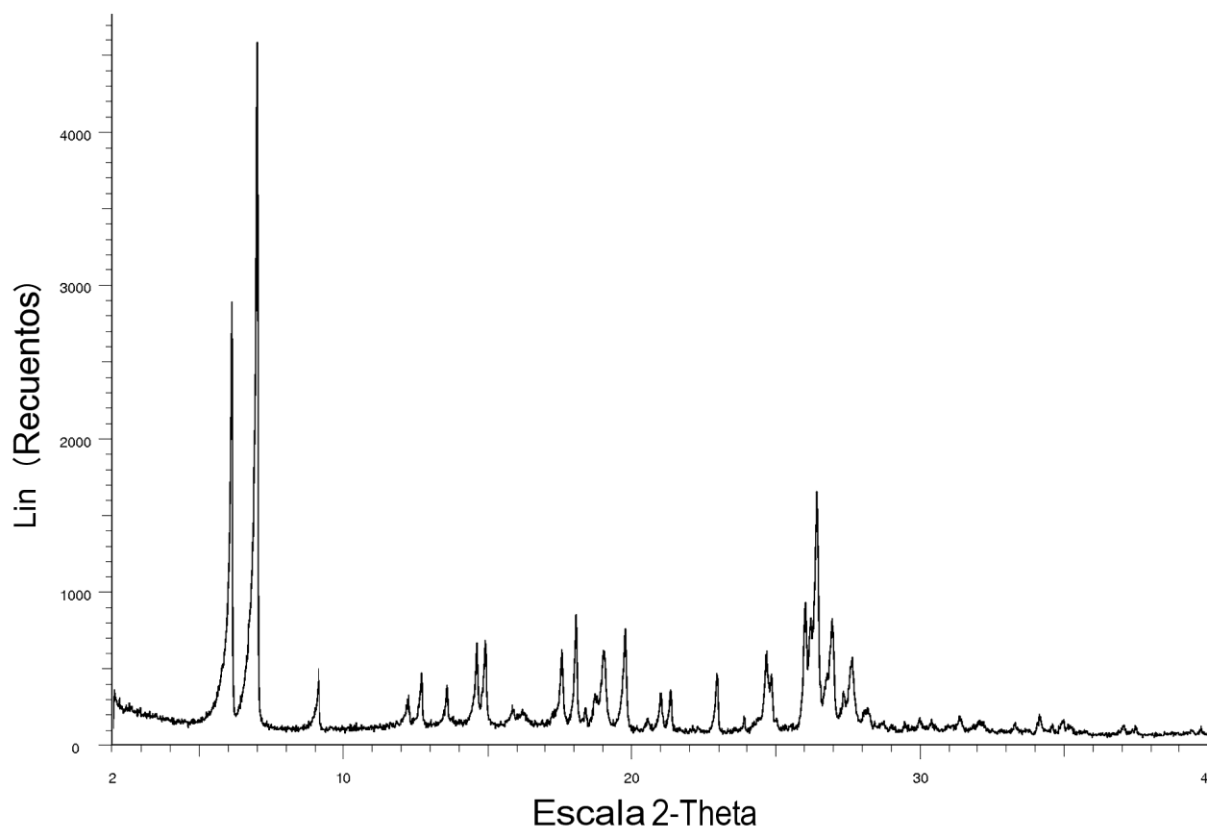


Figura 6 PXRD de la sal de sulfato del Ejemplo 1

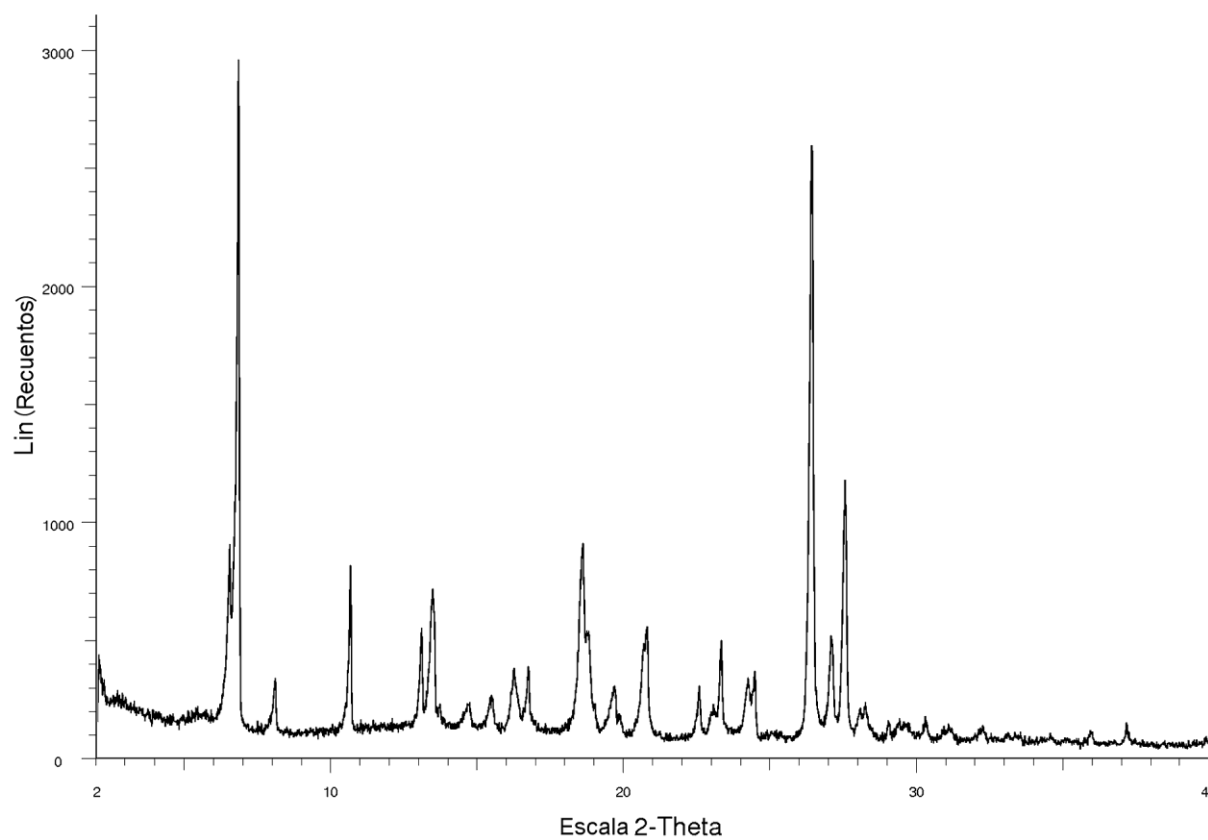


Figura 7 PXRD de la sal de besilato del Ejemplo 1

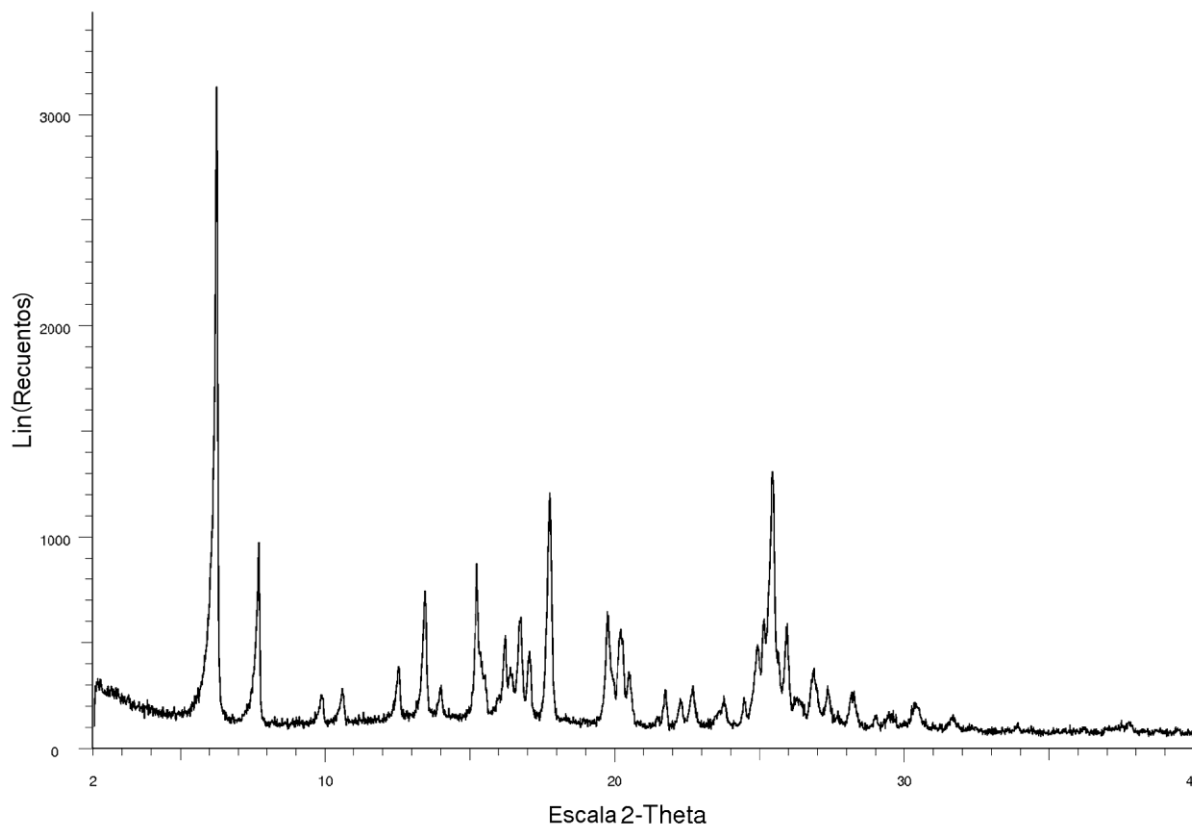


Figura 8 PXRD de la sal de esilato del Ejemplo 1

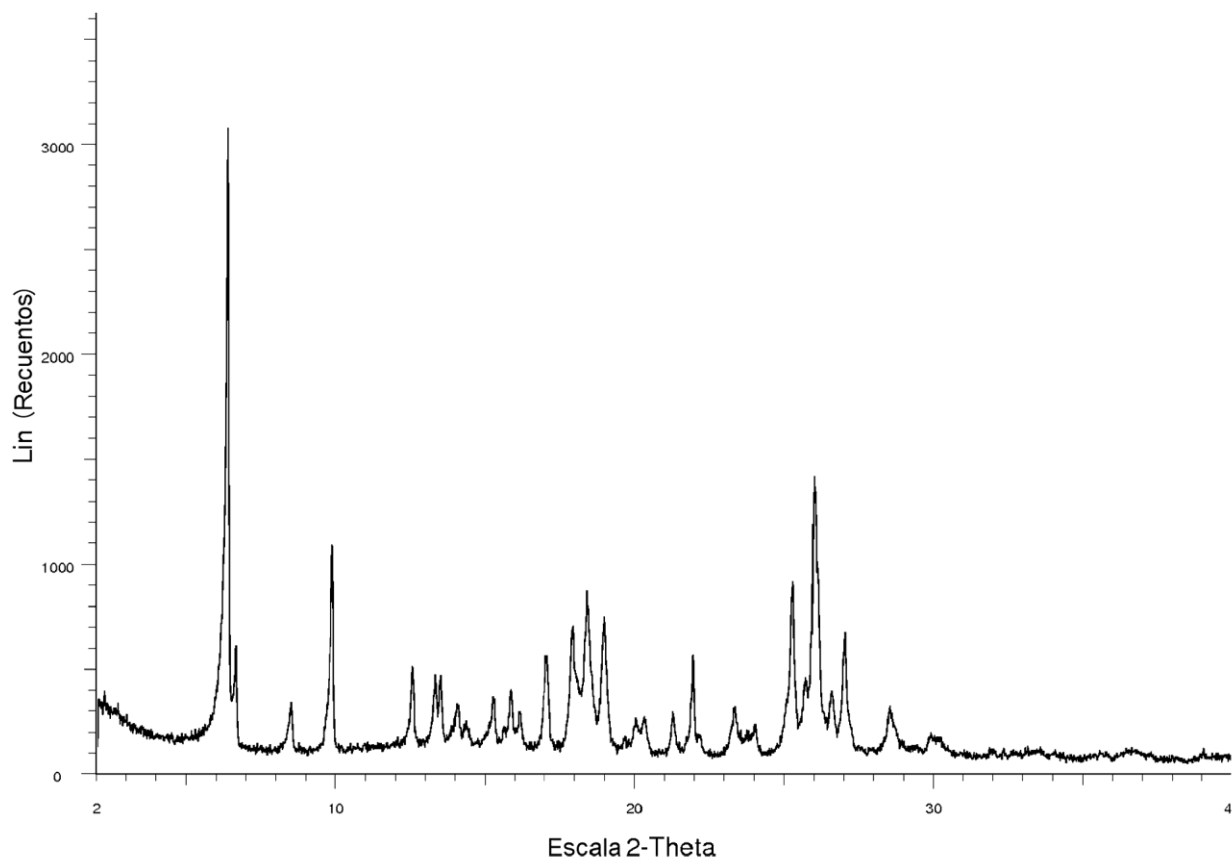


Figura 9 PXRD de la sal de bromhidrato del Ejemplo 1

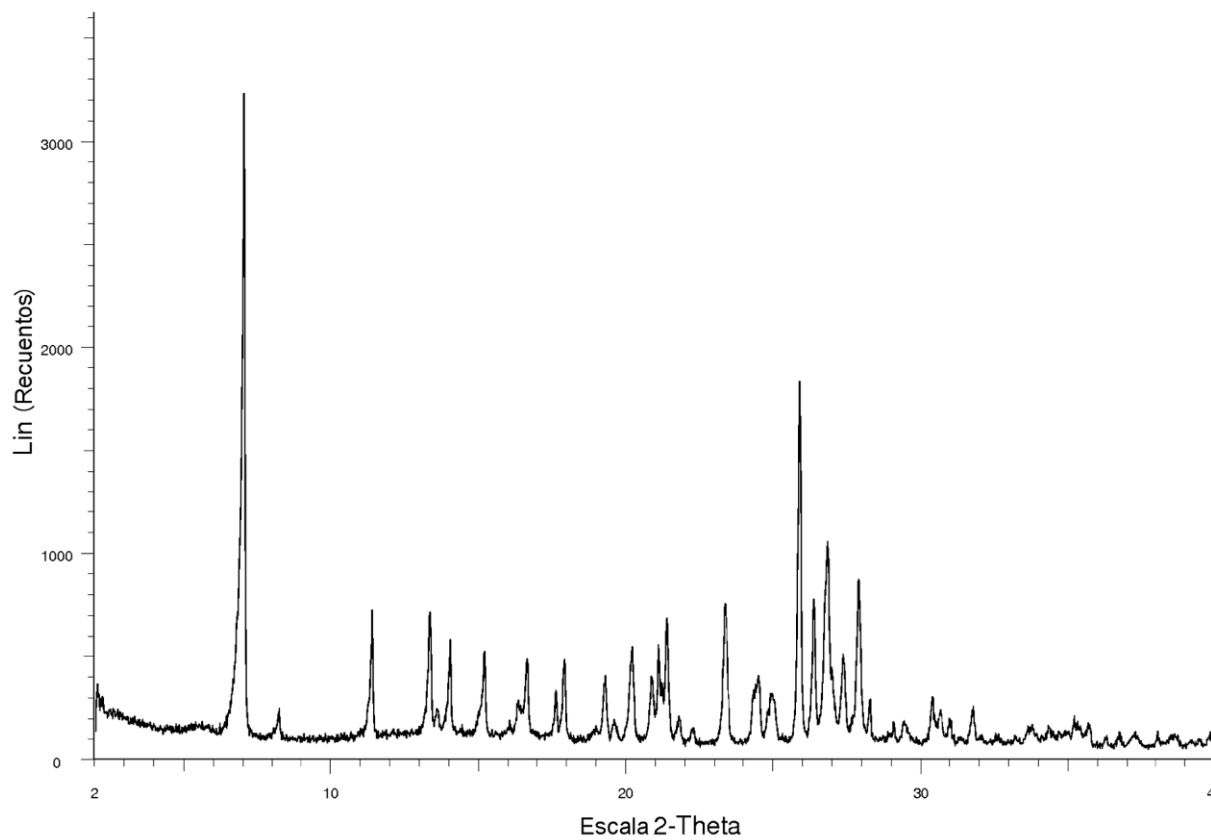


Figura 10 PXRD de la sal de orotato del Ejemplo 1

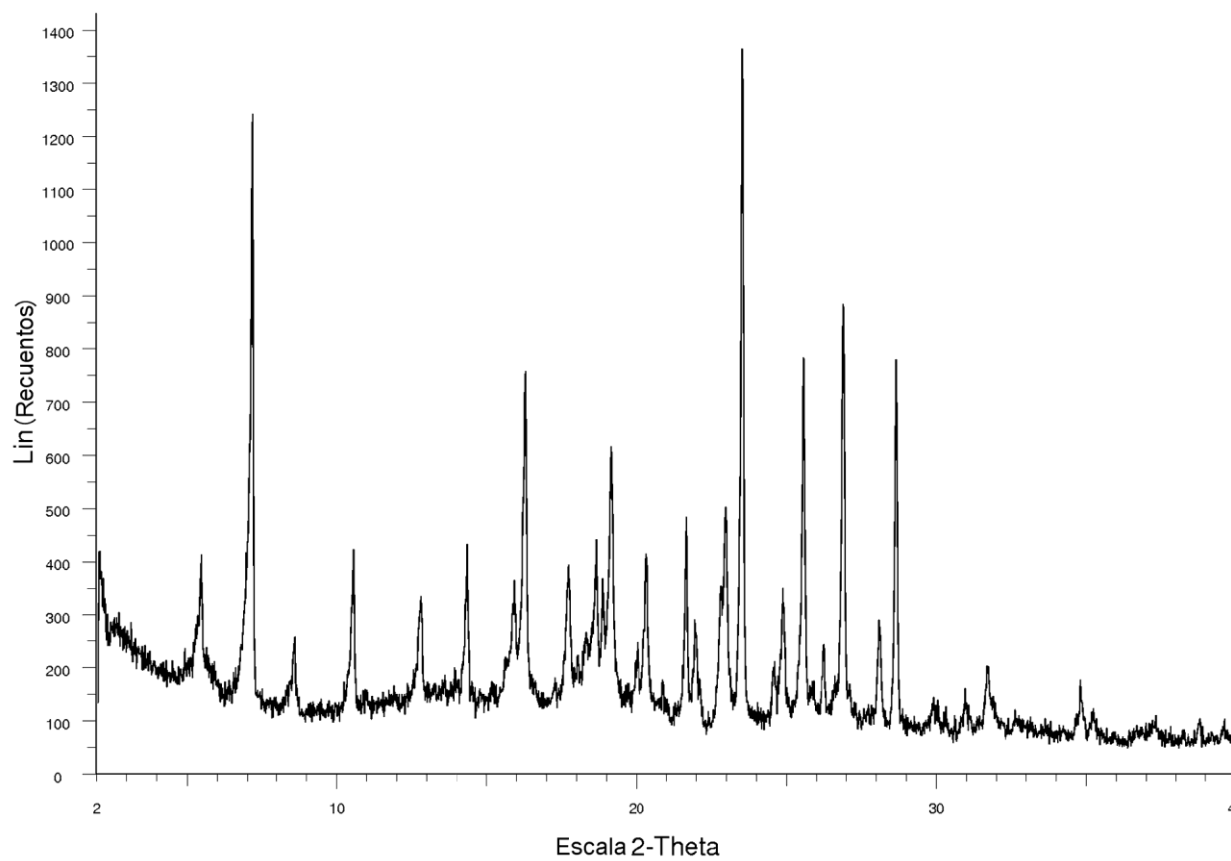


Figura 11 PXRD de la sal de fumarato del Ejemplo 1

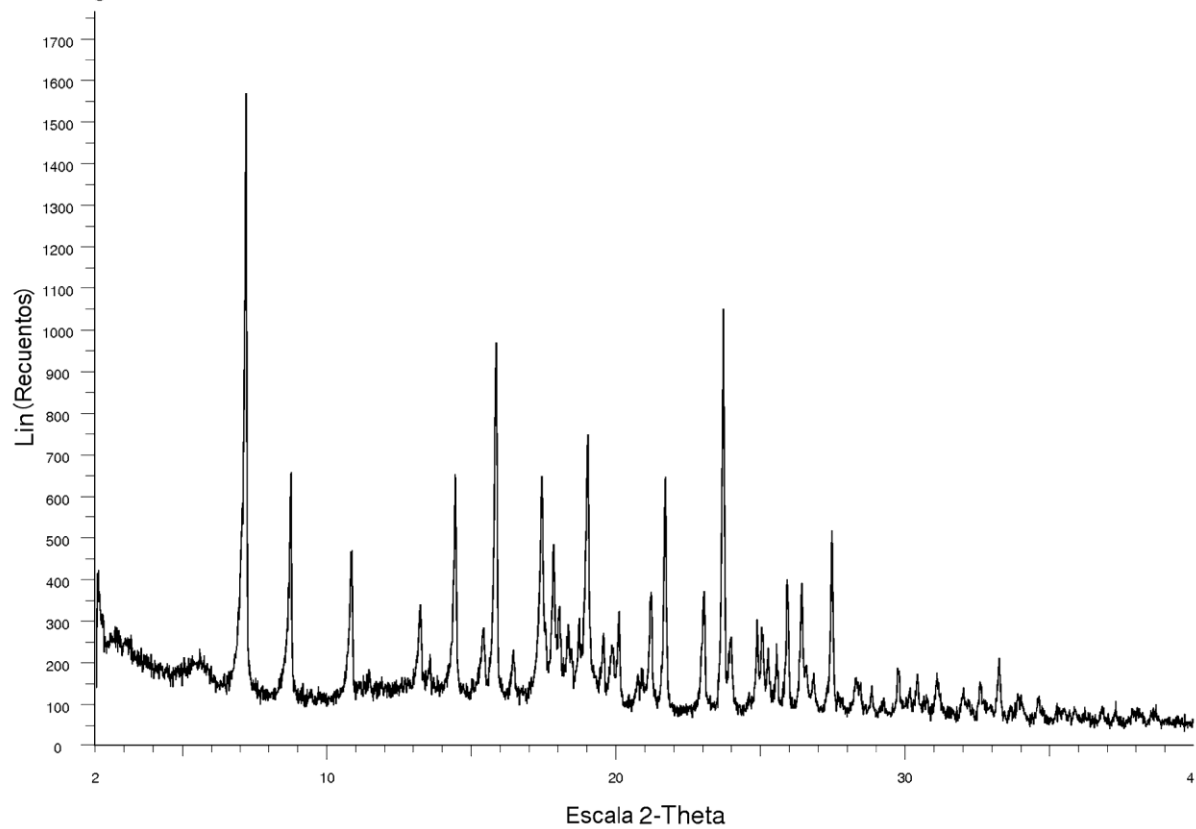
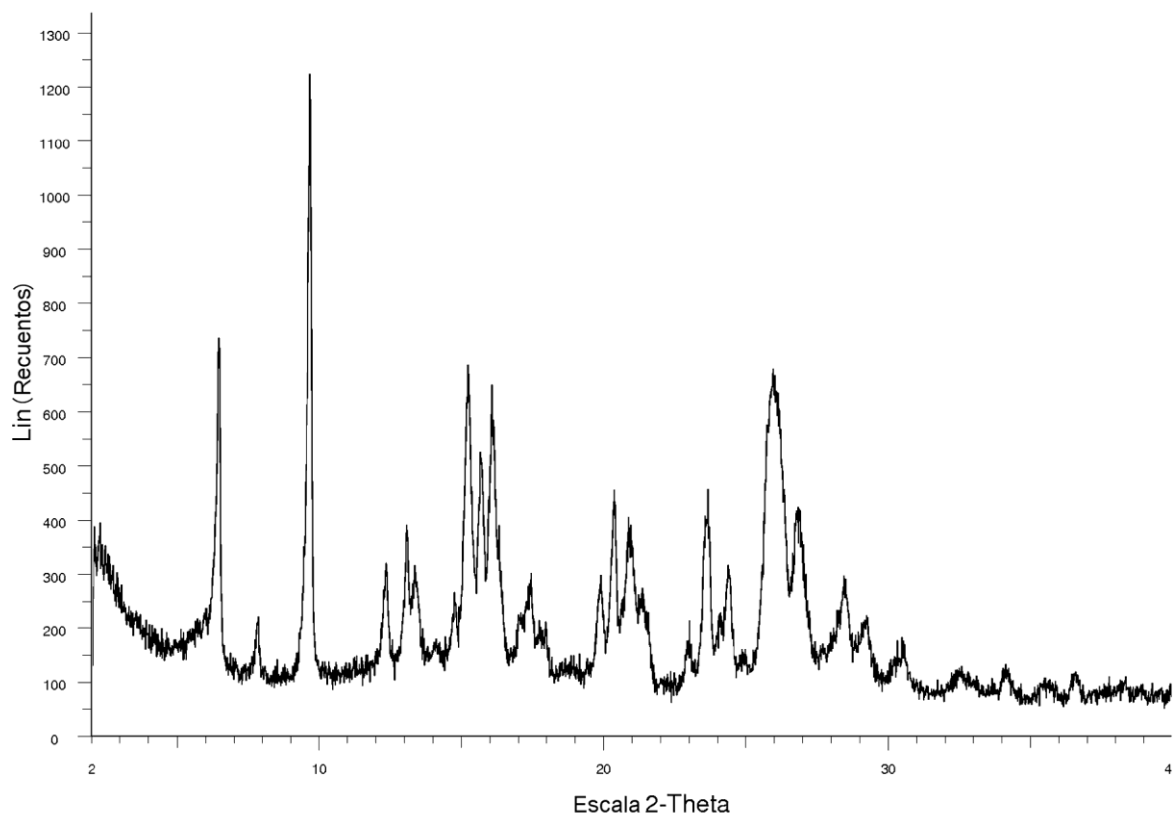
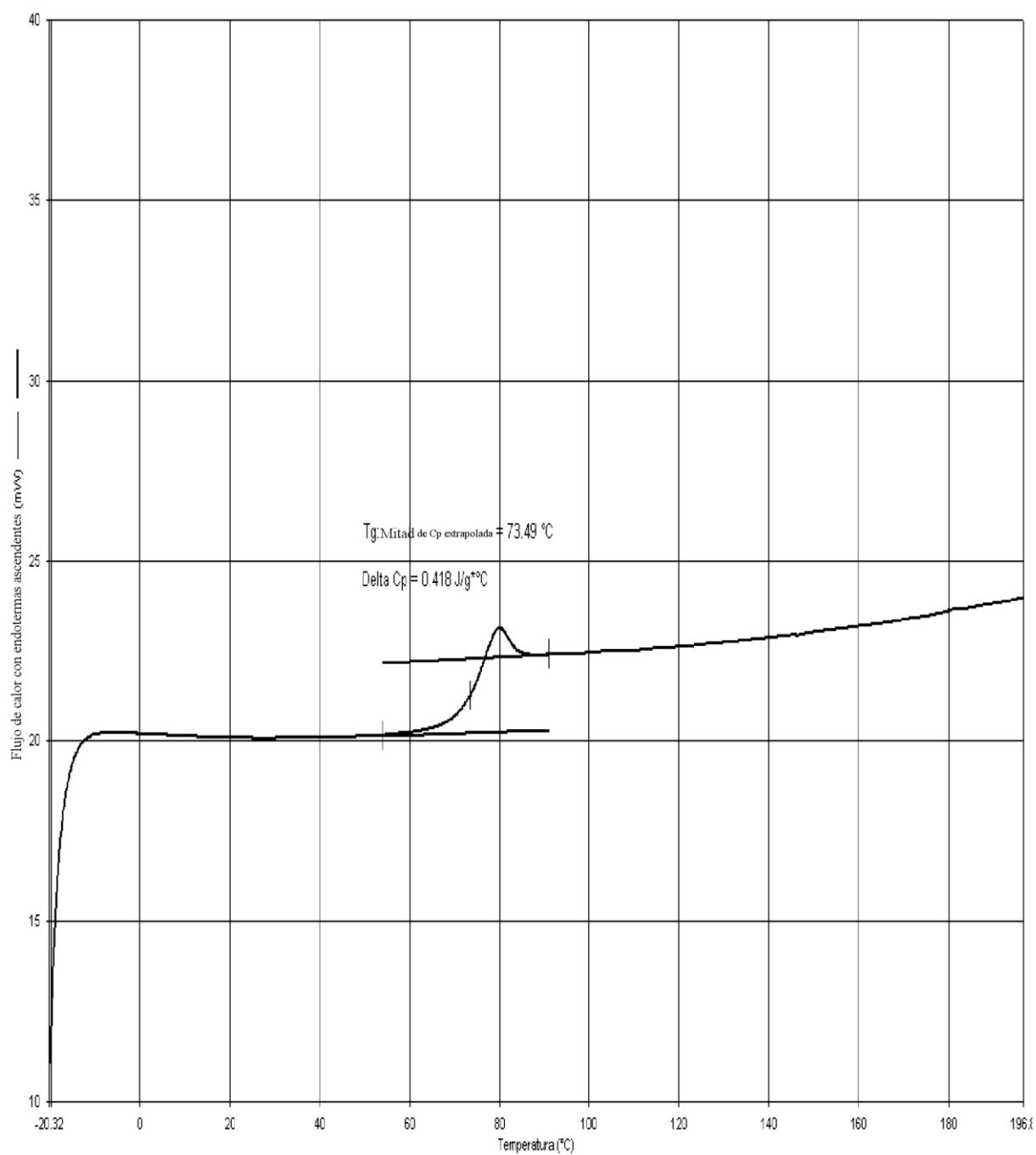


Figura 12 PXRD de la sal de napadisilato del Ejemplo 1





HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)