

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 788 977**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 471/14</b>	(2006.01)	<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/437</b>	(2006.01)	<b>A61P 43/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4439</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/444</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4545</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/5377</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/519</b>	(2006.01)		
<b>A61K 35/28</b>	(2015.01)		
<b>C07D 471/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 487/04</b>	(2006.01)		
<b>C12N 5/078</b>	(2010.01)		
<b>C12N 5/0789</b>	(2010.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.04.2015 PCT/CA2015/050330**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **29.10.2015 WO15161373**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.04.2015 E 15782744 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2020 EP 3134409**

54 Título: **Compuestos y uso de los mismos en la expansión de células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas**

30 Prioridad:

**22.04.2014 US 201461982445 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**23.10.2020**

73 Titular/es:

**UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL (100.0%)  
Bureau de Liaison Entreprise-Université C.P.  
6128 Succursale Centre-Ville  
Montréal, Québec H3C 3J7, CA**

72 Inventor/es:

**SAUVAGEAU, GUY;  
GAREAU, YVES y  
GINGRAS, STÉPHANE**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 788 977 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 y uso de los mismos en la expansión de células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas

### Campo de la invención

- 5 La invención se refiere a ciertos compuestos como se describen en la presente memoria. Además, la invención se refiere al uso de estos compuestos para expandir células madre hematopoyéticas (HSCs), células progenitoras hematopoyéticas (HPCs), o tanto HSCs como HPCs. Además, la invención se refiere a compuestos para su uso en el tratamiento médico de enfermedades que implican las HSCs y HPCs.

### Antecedentes de la invención

- 10 Las fuentes principales de células madre hematopoyéticas (HSCs) son la médula ósea y la sangre de cordón umbilical (SCU). Las HSCs se usan en el ámbito de los trasplantes (autólogos o alogénicos), que constituyen una de las estrategias de tratamiento más eficaces para conseguir la curación en pacientes con neoplasias malignas hematológicas, afecciones por insuficiencia de la médula ósea, una diversidad de enfermedades congénitas de interés global (p.ej. anemia de células falciformes y talasemia) y enfermedades autoinmunitarias tales como lupus. Sin embargo, esta oportunidad de tratamiento para salvar vidas o mejorar la calidad de vida no está disponible para muchos miles de personas en todo el mundo, debido a la incapacidad de amplificar estas células *ex vivo* lo suficientemente como para hacer que el procedimiento sea seguro y eficaz. Más en particular, por cada 3 pacientes, uno se verá privado de la oportunidad de trasplante debido a no poder hallar ningún donante idéntico para el sistema de antígenos leucocitarios humanos (HLA). Otra proporción de los pacientes no tendrá acceso al trasplante simplemente debido a que en el injerto (es decir, sangre de cordón o autóloga) hay disponibles muy pocas HSCs para un trasplante eficaz. La seguridad y la eficacia del trasplante de médula dependen directamente del número de HSCs y HPCs disponibles para el injerto. Cuanto más se pueda infundir, más rápidamente se restablece la función hematológica, y más corta es la ventana de riesgo de infección debida a la carencia de granulocitos o de hemorragia debida a la carencia de plaquetas. El desafío de proporcionar HSCs suficientes se intensifica adicionalmente cuando se prefiere un acondicionamiento no mieloablativo, tal como en el contexto de la terapia génica para los principales trastornos sanguíneos hereditarios (la principal causa genética de morbilidad y mortalidad en todo el mundo).

- En los adultos, las HSCs residen principalmente en la médula ósea y se deben movilizar para entrar en la circulación antes de recogerlas mediante aféresis, para el trasplante autólogo o alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT). La recogida de un número adecuado de células CD34+, un marcador sustituto de (HSCs), es primordial debido a que la dosis de células CD34+ influye en la eficacia y la tasa de recuperación hematopoyética. Varios informes sugieren que una dosis mayor de células CD34+ infundidas es independientemente predictiva de una supervivencia mejorada.

- Los dos regímenes de movilización usados más habitualmente son el factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) y G-CSF más quimioterapia. Plerixafor, un antagonista de CXCR4 aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en 2008, y en 2011 por Sanidad Canadá, incrementa la movilización de HSCs cuando se administra con G-CSF. Sin embargo, Plerixafor está contraindicado en pacientes con leucemia debido a la movilización de las células leucémicas. Se estima que la incapacidad de obtener un número suficiente de células CD34+/kg con los regímenes de movilización usados actualmente afecta hasta a un 15% de los pacientes (varía con las enfermedades). El uso de un HSCT autólogo en las neoplasias malignas hematológicas está limitado a menudo por el hecho de que tanto las células madre normales como las cancerosas están presentes en la médula ósea, y, por tanto, es probable que se movilicen.

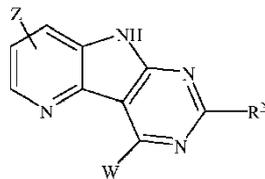
- El HSCT alogénico con MO o CMSPm es otra alternativa de trasplante. Sin embargo, en alrededor de un tercio a un cuarto de los pacientes que son elegibles para este tipo de trasplante no se puede hallar un donante adecuado. En los trasplantados, hay una frecuencia elevada de mortalidad relacionada con el trasplante debido a la enfermedad del injerto contra el huésped, la recidiva o el rechazo del injerto; y un riesgo de inmunodeficiencia durante periodos de tiempo prolongados. De manera alternativa, se ha demostrado que la sangre de cordón umbilical es una opción válida en el HSCT alogénico. Sin embargo, una única unidad de CU proporciona en general HSCs insuficientes para un paciente adulto para una recuperación hematopoyética rápida y eficaz.

- Por tanto, existe la necesidad de estrategias nuevas para incrementar la expansión de las células madre hematopoyéticas, las células progenitoras hematopoyéticas, o tanto las células madre hematopoyéticas como las células progenitoras hematopoyéticas.

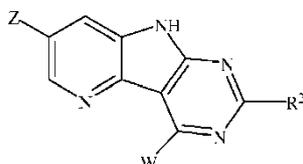
### Sumario de la invención

- Los inventores han descubierto ciertos compuestos descritos en la presente memoria. Estos compuestos son útiles para expandir las poblaciones de células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas. En particular, las células hematopoyéticas son células humanas. Los compuestos son útiles además en el tratamiento médico de enfermedades que implican HSCs y/o HPCs.

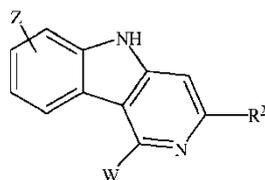
Según un aspecto, la invención proporciona compuestos de las siguientes fórmulas generales I, II, I' y II':



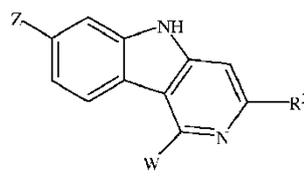
I



II



I'



II'

5 Según un aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto como se define en la presente memoria.

Según un aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto como se define en la presente memoria para expandir HSCs y/o HPCs. En las realizaciones de la invención, las células hematopoyéticas son células humanas.

10 Según un aspecto, la invención proporciona un método para incrementar las HSCs y/o HPCs, y el método comprende poner en contacto una población de células inicial en presencia de un compuesto como se define en la presente memoria. En las realizaciones de la invención, la población de células inicial está *in vitro* o *ex vivo*. Además, en las realizaciones de la invención, la población de células inicial comprende células CD34+ recogidas de sangre periférica movilizadas (SPm), médula ósea (MO) o sangre de cordón umbilical (SCU). Además, en las realizaciones del método según la invención, opcionalmente, dicha puesta en contacto de la población de células inicial en presencia de un compuesto como se define en la presente memoria se lleva a cabo junto con al menos un factor de expansión de células que es una molécula biológica u otra molécula pequeña.

15 Según un aspecto, la invención proporciona un compuesto para el uso para tratar un trastorno/neoplasia maligna hematopoyética, una enfermedad autoinmunitaria y/o una enfermedad inmunodeficiente hereditaria en un sujeto.

20 En las realizaciones de la invención, el trastorno/neoplasia maligna hematopoyética, la enfermedad autoinmunitaria y/o la enfermedad inmunodeficiente hereditaria comprenden las afecciones por insuficiencia de la médula ósea, una diversidad de enfermedades congénitas de interés global (p.ej. anemia de células falciformes y talasemia), lupus, 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 la serie roja, hemoglobinuria, anemia de Fanconi, talasemia, anemia de células falciformes, síndrome de Wiskott-Aldrich, errores congénitos del metabolismo (tales como enfermedad de Gaucher, entre otros).

25 Según un aspecto, se describe un kit para el uso para incrementar o expandir HSCs y/o HPCs, y el kit comprende un compuesto como se define en la presente memoria, e instrucciones para el uso. En las realizaciones de la invención, el kit comprende al menos un factor de expansión de células que es una molécula biológica u otra molécula pequeña.

30 Otros objetivos, ventajas y características de la presente invención serán más evidentes tras la lectura de la siguiente descripción no limitante de las realizaciones específicas de la misma, proporcionadas a modo de ejemplo solamente, con referencia a los dibujos adjuntos.

**Breve descripción de las figuras**

En las figuras adjuntas:

35 Las Figs. 1 a 6 son tablas de datos en bruto y la representación gráfica de la proporción del número de células CD34+/CD45RA- en presencia de los compuestos descritos en la presente memoria respecto del número de células CD34+/CD45RA- en presencia de DMSO (control negativo).

**Descripción detallada de la invención**

Los inventores han descubierto ciertos compuestos descritos en la presente memoria. Estos compuestos son útiles para expandir las poblaciones de células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas. En

particular, las células hematopoyéticas son células humanas. Los compuestos también son útiles en el tratamiento médico de enfermedades que implican las células madre hematopoyéticas y/o las células progenitoras hematopoyéticas.

5 En particular, los inventores han descubierto que estos compuestos son útiles como compuestos auxiliares. En una realización, el compuesto auxiliar está constituido por un primer reactivo que tiene un resto alquino terminal y un segundo reactivo que tiene un resto funcional de fotoafinidad, tal como una diazirina, azido y benzofenona, y ambos restos forman parte del compuesto auxiliar. El compuesto auxiliar se puede usar para la "química click" (Luba Dubinsky, Bastiaan P. Krom, Michael M. Meijler, "Diazirine based photoaffinity labeling" *Bioorganic Med. Chem.* 2012 (20), 554; David J. Lapinsky, "Tandem photoaffinity labeling-bioorthogonal conjugation in medicinal Chemistry" *Bioorganic Med. Chem.* 2012 (20), 6237; Kolb et al., "Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions" *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 40: 2004-2021 (2001); Lewis et al., "Click Chemistry in Situ: Acetylcholinesterase as a Reaction Vessel for the Selective Assembly of a...", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 41: 1053-1057 (2002)). En otra realización, el compuesto auxiliar está constituido por un resto biotinilado y un resto funcional de fotoafinidad.

15 Las sales de los compuestos como se definen en la presente memoria también se hallan dentro del alcance de los compuestos según la invención.

Los sustituyentes de los compuestos como se definen en la presente memoria se definen como se resume a continuación.

Z es: 1) -P(O)(OR<sup>1</sup>)(OR<sup>1</sup>), 2) -C(O)OR<sup>1</sup>, 3) -C(O)NHR<sup>1</sup>, 4) -C(O)N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>, 5) -C(O)R<sup>1</sup>, 6) -CN, 7) -SR<sup>1</sup>, 8) -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, 9) -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>1</sup>, 10) -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>, 11) -S(O)R<sup>1</sup>, 12) -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, 13) -L, 14) -bencilo sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup>, 15) -L-heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup> unidos en uno o los dos grupos L y heteroarilo, 16) -L-heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup> unidos en uno o los dos grupos L y heterociclilo, 17) -L-arilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup> unidos en uno o los dos grupos L y heteroarilo, 18) -heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup>, o 19) -arilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup>. En esta lista, cada sustituyente está unido opcionalmente al grupo L si no está ya presente; y, cuando (R<sup>1</sup>) y R<sup>1</sup> están unidos a un átomo de nitrógeno, opcionalmente están unidos junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3 a 7 miembros que incluye opcionalmente otro u otros heteroátomos seleccionados de N, O y S, y opcionalmente el anillo está sustituido con uno o más R<sup>1</sup> o R<sup>A</sup>.

W es: 1) -OR<sup>1</sup>, 2) -L-OH, 3) -L-OR<sup>1</sup>, 4) -SR<sup>1</sup>, 5) -CN, 6) -P(O)(OR<sup>1</sup>)(OR<sup>1</sup>), 7) -NHR<sup>1</sup>, 8) -N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>, 9) -L-NH<sub>2</sub>, 10) -L-NHR<sup>1</sup>, 11) -L-N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>, 12) -L-SR<sup>1</sup>, 13) -L-S(O)R<sup>1</sup>, 14) -L-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, 15) -L-P(O)(OR<sup>1</sup>)(OR<sup>1</sup>), 16) -C(O)OR<sup>1</sup>, 17) -C(O)NH<sub>2</sub>, 18) -C(O)NHR<sup>1</sup>, 19) -C(O)N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>, 20) -NHC(O)R<sup>1</sup>, 21) -NR<sup>1</sup>C(O)R<sup>1</sup>, 22) -NHC(O)OR<sup>1</sup>, 23) -NR<sup>1</sup>C(O)OR<sup>1</sup>, 24) -OC(O)NH<sub>2</sub>, 25) -OC(O)NHR<sup>1</sup>, 26) -OC(O)N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>, 27) -OC(O)R<sup>1</sup>, 28) -C(O)R<sup>1</sup>, 29) -NHC(O)NH<sub>2</sub>, 30) -NHC(O)NHR<sup>1</sup>, 31) -NHC(O)N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>, 32) -NR<sup>1</sup>C(O)NH<sub>2</sub>, 33) -NR<sup>1</sup>C(O)NHR<sup>1</sup>, 34) -NR<sup>1</sup>C(O)N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>, 35) -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, 36) -NR<sup>1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, 37) -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, 38) -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>1</sup>, 39) -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>, 40) -S(O)R<sup>1</sup>, 41) -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, 42) -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, 43) -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>1</sup>, 44) -bencilo sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup>, 45) -L-heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup> unidos en uno o los dos grupos L y heteroarilo, 46) -L-heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup> unidos en uno o los dos grupos L y heterociclilo, 47) -L-arilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup> unidos en uno o los dos grupos L y arilo, 48) -L-NR<sup>1</sup>(R<sup>1</sup>), 49) -L-<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>, 50) -L-(N(R<sup>1</sup>)-L)<sub>n</sub> - N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>, 51) -L-(N(R<sup>1</sup>)-L)<sub>n</sub> - (N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>)<sub>n</sub>, 52) -L-(N(R<sup>1</sup>)-L)<sub>n</sub> - heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup> unidos en uno o los dos grupos L y heteroarilo, 53) -L-(N(R<sup>1</sup>)-L)<sub>n</sub> - heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup> unidos en uno o los dos grupos L y heterociclilo, 54) -L-(N(R<sup>1</sup>)-L)<sub>n</sub> - arilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup> unidos en uno o los dos grupos L y arilo, 55) -O-L-N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>, 56) -O-L- heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup> unidos en uno o los dos grupos L y heteroarilo, 57) -O-L- heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup> unidos en uno o los dos grupos L y heterociclilo, 58) -O-L- arilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup> unidos en uno o los dos grupos L y arilo, 59) -O-L-<sub>2</sub>-NR<sup>1</sup>, 60) -O-L-(N(R<sup>1</sup>)-L)<sub>n</sub> - N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>, 61) -O-L-(N(R<sup>1</sup>)-L)<sub>n</sub> - (N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>)<sub>n</sub>, 62) -O-L-(N(R<sup>1</sup>)-L)<sub>n</sub> - heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup> unidos en uno o los dos grupos L y heteroarilo, 63) -O-L-(N(R<sup>1</sup>)-L)<sub>n</sub> - heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup> unidos en uno o los dos grupos L y heterociclilo, 64) -O-L-(N(R<sup>1</sup>)-L)<sub>n</sub> - arilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup>, 65) -S-L- heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup>, 66) -S-L- heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup>, 67) -S-L- arilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup> unidos en uno o los dos grupos L y arilo, 68) -S-L-<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>, 69) -S-L-(N(R<sup>1</sup>)-L)<sub>n</sub> - N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>, 70) -S-L-(N(R<sup>1</sup>)-L)<sub>n</sub> - (N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>)<sub>n</sub>, 71) -S-L-(N(R<sup>1</sup>)-L)<sub>n</sub> - heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup>, 72) -S-L-(N(R<sup>1</sup>)-L)<sub>n</sub> - heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup>, 73) -S-L-(N(R<sup>1</sup>)-L)<sub>n</sub> - arilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup>, 74) -NR<sup>1</sup>(R<sup>1</sup>), 75) -(N(R<sup>1</sup>)-L)<sub>n</sub> - N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>, 76) -(N(R<sup>1</sup>)-L)<sub>n</sub> - (N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>)<sub>n</sub>, 77) -N(R<sup>1</sup>)L<sub>2</sub>-NR<sup>1</sup>, 78) -(N(R<sup>1</sup>)-L)<sub>n</sub> - N(R<sup>1</sup>)R<sup>A</sup>, 79) -(N(R<sup>1</sup>)-L)<sub>n</sub> - heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup>, 80) -(N(R<sup>1</sup>)-L)<sub>n</sub> - heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup>, 81) -(N(R<sup>1</sup>)-L)<sub>n</sub> - arilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup>, 82) -heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup>, 83) -arilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup>, 84) -X(CR<sup>1</sup>CR<sup>1</sup>)<sub>m</sub>-C(O)-(CR<sup>1</sup>CR<sup>1</sup>)<sub>n</sub>-X(R<sup>1</sup>R<sup>1</sup>)-[L-N(R<sup>1</sup>R<sup>1</sup>)]<sub>p</sub>, 85) -X(CR<sup>1</sup>CR<sup>1</sup>)<sub>m</sub>-CR<sup>1</sup>(OR<sup>1</sup>)-(CR<sup>1</sup>CR<sup>1</sup>)<sub>n</sub>-X(R<sup>1</sup>R<sup>1</sup>)-[L-N(R<sup>1</sup>R<sup>1</sup>)]<sub>p</sub>, 86) -X(R<sup>1</sup>)-L-N(R<sup>1</sup>)-(LX)<sub>n</sub>-R<sup>A</sup>, 87) -X(R<sup>1</sup>)-L-N(R<sup>1</sup>)-(LX)<sub>n</sub>-H. En esta lista, cada sustituyente está unido opcionalmente al grupo L si no está ya presente; y cuando dos

sustituyentes  $R^1$  están presentes en el mismo átomo de nitrógeno, cada sustituyente  $R^1$  se selecciona independientemente de la lista de valores de  $R^1$  descritos más adelante; y  $n$  y  $m$  son cada uno independientemente un número entero igual a 0, 1, 2, 3, 4, o 5; y,  $X$  es  $CR^1R^1$ , O,  $NR^1$  o S, y cuando ( $R^1$ ) y  $R^1$  están unidos a un átomo de nitrógeno, opcionalmente están unidos junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3 a 7 miembros que incluye opcionalmente otro u otros heteroátomos seleccionados de N, O y S, y opcionalmente el anillo está sustituido con uno o más  $R^1$  o  $R^A$ .

L es: 1) -alquilo  $C_{1-6}$ , 2) -alqueno  $C_{2-6}$ , 3) -alquino  $C_{2-6}$ , 4) -cicloalquilo  $C_{3-7}$ , 5) -cicloalqueno  $C_{3-7}$ , 6) heterociclilo, 7) -alquil  $C_{1-6}$ -cicloalquilo  $C_{3-7}$ , 8) -alquil  $C_{1-6}$ -heterociclilo, 9) arilo, o 10) heteroarilo. En esta lista, los grupos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos cada uno independientemente con uno o dos sustituyentes  $R^A$  o  $R^1$ .

$R^1$  es: 1) -H, 2) -alquilo  $C_{1-6}$ , 3) -alqueno  $C_{2-6}$ , 4) -alquino  $C_{2-6}$ , 5) -cicloalquilo  $C_{3-7}$ , 6) -cicloalqueno  $C_{3-7}$ , 7) - $C_{1-5}$  fluorado que incluye uno o más átomos de flúor, 8) -heterociclilo, 9) -arilo, 10) -heteroarilo, 11) -bencilo, o 12) 5-[(3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il]pentanoilo. En esta lista, los grupos alquilo, alqueno, alquino, cicloalqueno, alquilo perfluorado, heterociclilo, arilo, heteroarilo y bencilo están opcionalmente sustituidos cada uno independientemente con 1, 2 o 3 sustituyentes  $R^A$  o  $R^1$  y en el que, cuando ( $R^1$ ) y  $R^1$  están unidos a un átomo de nitrógeno, opcionalmente están unidos junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3 a 7 miembros que incluye opcionalmente otro u otros heteroátomos seleccionados de N, O y S, y opcionalmente el anillo está sustituido con uno o más  $R^1$  o  $R^A$ .

$R^2$  es: 1) -H, 2) -alquilo  $C_{1-6}$ , 3) - $SR^1$ , 4) - $C(O)R^1$ , 5) - $S(O)R^1$ , 6) - $S(O)_2R^1$ , 7) -bencilo sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes  $R^A$  o  $R^1$ , 8) -L-heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes  $R^A$  o  $R^1$  unidos en uno o los dos grupos L y heteroarilo, 9) -L-heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes  $R^A$  o  $R^1$  unidos en uno o los dos grupos L y heterociclilo, 10) -L-arilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes  $R^A$  o  $R^1$  unidos en uno o los dos grupos L y arilo, 11) -heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes  $R^A$  o  $R^1$ , o 12) -arilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes  $R^A$  o  $R^1$ . En esta lista, cada sustituyente está unido opcionalmente al grupo L si no está ya presente.

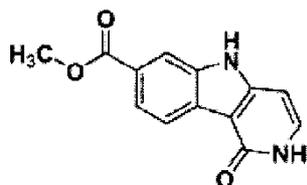
$R^A$  es: 1) -halógeno, 2) - $CF_3$ , 3) -OH, 4) -OR<sup>1</sup>, 5) -L-OH, 6) -L-OR<sup>1</sup>, 7) -OCF<sub>3</sub>, 8) -SH, 9) -SR<sup>1</sup>, 10) -CN, 11) -NO<sub>2</sub>, 12) -NH<sub>2</sub>, 13) -NHR<sup>1</sup>, 14) -NR<sup>1</sup>R<sup>1</sup>, 15) -L-NH<sub>2</sub>, 16) -L-NHR<sup>1</sup>, 17) -L-NR<sup>1</sup>R<sup>1</sup>, 18) -L-SR<sup>1</sup>, 19) -L-S(O)R<sup>1</sup>, 20) -L-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, 21) -C(O)OH, 22) -C(O)OR<sup>1</sup>, 23) -C(O)NH<sub>2</sub>, 24) -C(O)NHR<sup>1</sup>, 25) -C(O)N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>, 26) -NHC(O)R<sup>1</sup>, 27) -NR<sup>1</sup>C(O)R<sup>1</sup>, 28) -NHC(O)OR<sup>1</sup>, 29) -NR<sup>1</sup>C(O)OR<sup>1</sup>, 30) -OC(O)NH<sub>2</sub>, 31) -OC(O)NHR<sup>1</sup>, 32) -OC(O)N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>, 33) -OC(O)R<sup>1</sup>, 34) -C(O)R<sup>1</sup>, 35) -NHC(O)NH<sub>2</sub>, 36) -NHC(O)NHR<sup>1</sup>, 37) -NHC(O)N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>, 38) -NR<sup>1</sup>C(O)NH<sub>2</sub>, 39) -NR<sup>1</sup>C(O)NHR<sup>1</sup>, 40) -NR<sup>1</sup>C(O)N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>, 41) -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, 42) -NR<sup>1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, 43) -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, 44) -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>1</sup>, 45) -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>, 46) -S(O)R<sup>1</sup>, 47) -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, 48) -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, 49) -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>1</sup>, 50) -bencilo, 51) -N<sub>3</sub>, o 52) -C(-N=N-)(CF<sub>3</sub>). En esta lista, el grupo bencilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes  $R^A$  o  $R^1$ ,

el término "arilo" se define por: un grupo monocíclico aromático carbocíclico que contiene 6 átomos de carbono que además puede estar condensado con un segundo grupo carbocíclico de 5 o 6 miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado;

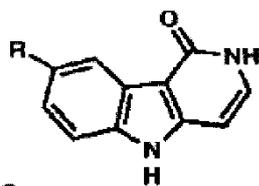
el término "heteroarilo" se define mediante un sistema de anillo monocíclico o bicíclico de hasta 10 átomos, en el que al menos un anillo es aromático, y contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, y S;

el término "heterociclilo" pretende significar un sistema de anillo no aromático de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S;

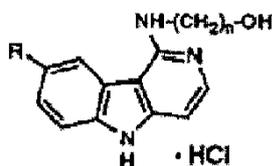
opcionalmente, al menos un átomo de hidrógeno del compuesto está sustituido por un deuterio, opcionalmente, el compuesto está unido a un soporte sólido que es una resina, un polímero o una celulosa que incluye poliestireno reticulado, resina de poliamida, microesferas de agarosa, y dicho compuesto es distinto de:



45



en el que R es CH<sub>3</sub>



en el que R es CH<sub>3</sub> y n = 2-3.

En una realización, en los compuestos descritos en la presente memoria:

5 Z es -CN; -C(O)OR<sub>1</sub>; -C(O)N(R<sub>1</sub>)R<sub>3</sub>; -C(O)R<sub>1</sub>, o -heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes RA o R<sub>4</sub>,

en el que, cuando (R<sub>1</sub>) y R<sub>3</sub> están unidos a un átomo de nitrógeno, opcionalmente están unidos junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3 a 7 miembros que incluye opcionalmente otro u otros heteroátomos seleccionados de N, O y S, y opcionalmente el anillo está sustituido con uno o más RA o R<sub>4</sub>;

10 W es -CN; -N(R<sub>1</sub>)R<sub>3</sub>, -C(O)OR<sub>1</sub>, -C(O)N(R<sub>1</sub>)R<sub>3</sub>, -NR<sub>1</sub>C(O)R<sub>1</sub>, -NR<sub>1</sub>C(O)OR<sub>1</sub>, -OC(O)N(R<sub>1</sub>)R<sub>3</sub>, -OC(O)R<sub>1</sub>, -C(O)R<sub>1</sub>, -NR<sub>1</sub>C(O)N(R<sub>1</sub>)R<sub>3</sub>, -NR<sub>1</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>1</sub>, -bencilo sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes RA o R<sub>1</sub>, -X-L-(X-L)<sub>n</sub> - N(R<sub>1</sub>)R<sub>3</sub>, -X-L-(X-L)<sub>n</sub> - heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes RA o R<sub>4</sub> unidos en uno o los dos grupos L y heteroarilo, -X-L-(X-L)<sub>n</sub> - heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes RA o R<sub>4</sub> unidos en uno o los dos grupos L y heterociclilo, -X-L-(X-L)<sub>n</sub> - arilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes RA o R<sub>4</sub>, -X-L-(X-L)<sub>n</sub>-NR<sub>1</sub>RA o -(N(R<sub>1</sub>)-L)<sub>n</sub> - N<sup>+</sup>R<sub>1</sub>R<sub>3</sub>R<sub>5</sub> R<sub>6</sub>; en el que n es un número entero igual a 0, 1, 2, 3, 4, o 5 y en el que, cuando R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> están unidos a un átomo de nitrógeno, opcionalmente están unidos junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3 a 7 miembros que incluye opcionalmente otro u otros heteroátomos seleccionados de N, O y S, y opcionalmente el anillo está sustituido con uno o más RA o R<sub>4</sub>;

cada X se selecciona independientemente de O, S, y NR<sub>1</sub>;

20 cada L es independientemente -alquileo C<sub>1-6</sub>, -alquenileno C<sub>2-6</sub>, -alquinileno C<sub>2-6</sub>, -cicloalquileno C<sub>3-7</sub>, que incluye opcionalmente otro u otros heteroátomos seleccionados de N, O y S o -cicloalquenileno C<sub>3-7</sub>, que incluye opcionalmente otro u otros heteroátomos seleccionados de N, O y S

en el que los grupos alquileo, alquenileno, alquinileno, cicloalquileno y cicloalquenileno están opcionalmente sustituidos cada uno independientemente con uno o dos sustituyentes R<sub>4</sub> o RA;

25 R<sub>1</sub> es cada uno independientemente -H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquenilo C<sub>2-6</sub>, -alquinilo C<sub>2-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -cicloalquenilo C<sub>3-7</sub>, -C<sub>1-5</sub> perfluorado, -heterociclilo, -arilo, -heteroarilo, o -bencilo,

en el que los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquenilo, alquilo perfluorado, heterociclilo, arilo, heteroarilo y bencilo están opcionalmente sustituidos cada uno independientemente con 1, 2 o 3 sustituyentes RA o Rd;

30 R<sub>2</sub> es -H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes RA, -C(O)R<sub>4</sub>, -L-heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes RA o R<sub>4</sub>, -L-heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o más RA o R<sub>4</sub>, o -L-arilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes RA o R<sub>4</sub>;

R<sub>3</sub> es cada uno independientemente -H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquenilo C<sub>2-6</sub>, -alquinilo C<sub>2-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -cicloalquenilo C<sub>3-7</sub>, -C<sub>1-5</sub> perfluorado, -heterociclilo, -arilo, -heteroarilo, o -bencilo,

35 en el que los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alquilo perfluorado, heterociclilo, arilo, heteroarilo y bencilo están opcionalmente sustituidos cada uno independientemente con 1, 2 o 3 sustituyentes RA o Rd;

R<sub>4</sub> es cada uno independientemente -H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquenilo C<sub>2-6</sub>, -alquinilo C<sub>2-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -cicloalquenilo C<sub>3-7</sub>, -C<sub>1-5</sub> perfluorado, -heterociclilo, -arilo, -heteroarilo, o -bencilo,

40 en el que los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alquilo perfluorado, heterociclilo, arilo, heteroarilo y bencilo están opcionalmente sustituidos cada uno independientemente con 1, 2 o 3 sustituyentes RA o Rd;

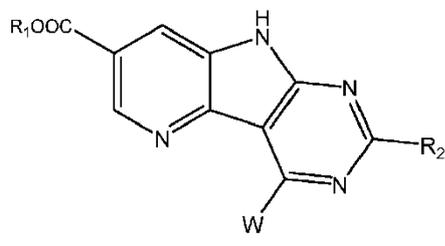
R<sub>5</sub> es cada uno independientemente -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquileno C<sub>1-6</sub>-alquenilo C<sub>2-6</sub> que incluye opcionalmente otro u otros heteroátomos seleccionados de N, O y S, -alquileno C<sub>1-6</sub>-alquinilo C<sub>2-6</sub> que incluye opcionalmente otro u otros

- heteroátomos seleccionados de N, O y S; -L-arilo que incluye opcionalmente uno o más sustituyentes RA o R4; -L-heteroarilo que incluye opcionalmente uno o más sustituyentes RA o R4; -alquileo C<sub>1-6</sub>-C(O)O-, -alquileo C<sub>1-6</sub>-C(O)OR1, -alquileo C<sub>1-6</sub>-CN, -alquileo C<sub>1-6</sub>-C(O)NR1R3, en el que R1 y R3 opcionalmente están unidos junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3 a 7 miembros que incluye opcionalmente otro u otros heteroátomos seleccionados de N, O y S; o -alquileo C<sub>1-6</sub>-OH;
- 5 R6 es halógeno, OC(O)CF<sub>3</sub> o OC(O)R1;
- RA es cada uno independientemente -halógeno, -CF<sub>3</sub>, -OR1, -L-OR1, -OCF<sub>3</sub>, -SR1, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR1R3, -L-NR1R1, -C(O)OR1, S(O)<sub>2</sub>R4, -C(O)N(R1)R3, -NR1C(O)R1, -NR1C(O)OR1, OC(O)N(R1)R3, -OC(O)R1, -C(O)R4, -NHC(O)N(R1)R3, -NR1C(O)N(R1)R3, o -N<sub>3</sub>; y
- 10 Rd es cada uno independientemente -H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alqueno C<sub>2-6</sub>, -alquino C<sub>2-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -cicloalqueno C<sub>3-7</sub>, -C<sub>1-5</sub> perfluorado, -bencilo o -heterociclilo.
- En una realización, en los compuestos descritos en la presente memoria:
- Z es -CN, -C(O)OR1, -C(O)N(R1)R3, o -heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes RA o R4,
- 15 W es -CN, -N(R1)R3, -bencilo sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes RA o R1, -X-L-(X-L)<sub>n</sub> - N(R1)R3, -X-L-(X-L)<sub>n</sub>-NR1RA o -(N(R1)-L)<sub>n</sub> - N<sup>+</sup>R1R3R5 R6<sup>-</sup>
- en el que n es un número entero igual a 0, 1, 2, o 3
- y en el que, cuando R1 y R3 están unidos a un átomo de nitrógeno, opcionalmente están unidos junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3 a 7 miembros que incluye opcionalmente otro u otros heteroátomos seleccionados de N, O y S, y opcionalmente el anillo está sustituido con uno o más RA o R4;
- 20 cada X es independientemente O, S, o NR1,
- L es cada uno independientemente -alquileo C<sub>1-6</sub>, -alqueno C<sub>2-6</sub>, -alquino C<sub>2-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, que incluye opcionalmente otro u otros heteroátomos seleccionados de N, O y S o -cicloalqueno C<sub>3-7</sub>, que incluye opcionalmente otro u otros heteroátomos seleccionados de N, O y S
- 25 en el que el alquileo, el alqueno, el alquino, el cicloalquilo y el cicloalqueno están opcionalmente sustituidos cada uno independientemente con uno o dos sustituyentes R4 o RA;
- R1 es cada uno independientemente -H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alqueno C<sub>2-6</sub>, -alquino C<sub>2-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -cicloalqueno C<sub>3-7</sub>, -C<sub>1-5</sub> perfluorado, -heterociclilo, -heteroarilo, o -bencilo,
- 30 en el que los grupos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, alquilo perfluorado, heterociclilo, arilo, heteroarilo y bencilo están opcionalmente sustituidos cada uno independientemente con 1, 2 o 3 sustituyentes RA o Rd;
- R2 es -H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes RA, -C(O)R4, -L-heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes RA o R4, -L-heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o más RA o R4, o -L-arilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes RA o R4;
- R3 es cada uno independientemente -H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alqueno C<sub>2-6</sub>, -alquino C<sub>2-6</sub>, o -C<sub>1-5</sub> perfluorado,
- 35 en el que los grupos alquilo, alqueno, alquino, alquilo perfluorado están opcionalmente sustituidos cada uno independientemente con 1, 2 o 3 sustituyentes RA o Rd;
- R4 es cada uno independientemente -H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alqueno C<sub>2-6</sub>, -alquino C<sub>2-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -cicloalqueno C<sub>3-7</sub>, -C<sub>1-5</sub> perfluorado, -heterociclilo, -arilo, -heteroarilo, o -bencilo,
- 40 en el que los grupos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, alquilo perfluorado, heterociclilo, arilo, heteroarilo y bencilo están opcionalmente sustituidos cada uno independientemente con 1, 2 o 3 sustituyentes RA o Rd;
- R5 es cada uno independientemente -alquilo C<sub>1-6</sub>, -L-arilo que incluye opcionalmente uno o más sustituyentes RA o R4, -L-heteroarilo que incluye opcionalmente uno o más sustituyentes RA o R4, -alquileo C<sub>1-6</sub>-C(O)O-, -alquileo C<sub>1-6</sub>-C(O)OR1, -alquileo C<sub>1-6</sub>-CN, -alquileo C<sub>1-6</sub>-C(O)NR1R3, o -alquileo C<sub>1-6</sub>-OH;
- 45 R6 es halógeno, OC(O)CF<sub>3</sub> o OC(O)R1;
- RA es cada uno independientemente -halógeno, -CF<sub>3</sub>, -OR1, -L-OR1, -OCF<sub>3</sub>, -SR1, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR1R3, -L-NR1R1, -C(O)OR1, S(O)<sub>2</sub>R4, -C(O)N(R1)R3, -NR1C(O)R1, -NR1C(O)OR1, -OC(O)N(R1)R3, -OC(O)R1, -C(O)R4, -NHC(O)N(R1)R3, -NR1C(O)N(R1)R3, o -N<sub>3</sub>;

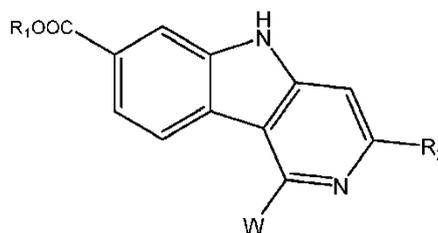
Rd es cada uno independientemente -H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alqueno C<sub>2-6</sub>, -alquino C<sub>2-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -cicloalqueno C<sub>3-7</sub>, -C<sub>1-5</sub> perfluorado, -bencilo o -heterociclilo.

En las realizaciones de la invención, los compuestos tienen las Fórmulas generales IIA, IIB, IIA', o IIB', mostradas a continuación. Las sales de tales compuestos también se hallan dentro del alcance de los compuestos según la invención.

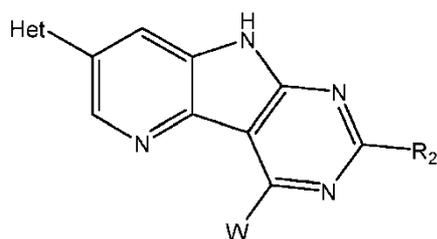
5



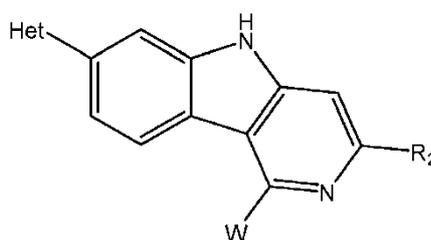
IIA



IIA'



IIB



IIB'

En las realizaciones de la invención según los compuestos de las fórmulas generales IIA o IIA' anteriores, R<sup>1</sup>, W y R<sup>2</sup> son cada uno como se definieron anteriormente en la presente memoria.

10 En las realizaciones de la invención según los compuestos de las fórmulas generales IIB o IIB' anteriores, W y R<sup>2</sup> son cada uno como se definieron anteriormente en la presente memoria, y Het es un heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o más R<sup>1</sup> o R<sup>A</sup> como se definieron anteriormente en la presente memoria.

15 En las realizaciones de la invención Z es CO<sub>2</sub>Me o 2-metil-2H-tetrazol-5-ilo; R<sup>2</sup> es bencilo sustituido opcionalmente con OMe, 3-tienilmetilo o 3-piridinil metilo; y W es NH-L-N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup> en el que L es alquilo C<sub>2-4</sub> y R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> o (R<sup>1</sup>) y R<sup>1</sup> están unidos junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de 3 a 7 miembros, que incluye opcionalmente otro u otros heteroátomos seleccionados de N, O y S, y opcionalmente el anillo está sustituido con uno o más R<sup>1</sup> o R<sup>A</sup>.

En una realización, se proporciona un compuesto en el que

20 Z es -heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes RA o R<sup>1</sup>; o -C(O)OR<sup>1</sup>, en el que R<sup>1</sup> es -alquilo C<sub>1-6</sub>;

W es -(N(R<sup>1</sup>)-L)<sub>n</sub>-N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>, en el que n = 1, y L es -cicloalquilo C<sub>3-7</sub> o -alquilo C<sub>1-6</sub>; o

25 -L-NR<sup>1</sup>(R<sup>1</sup>) en el que L es heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup>, con tal de que dicho -NR<sup>1</sup>(R<sup>1</sup>) no esté unido a un heteroátomo de dicho heterociclilo, y en el que cada R<sup>1</sup> es independientemente H, o -alquilo C<sub>1-6</sub>, o N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup> están unidos junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros sustituido opcionalmente con uno o más R<sup>1</sup> o R<sup>A</sup>

R<sup>2</sup> es -H; -L-heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup> en uno o los dos grupos L y heteroarilo, en el que L es alquilo C<sub>1-6</sub>, o -L-arilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup> en uno o los dos grupos L y arilo, en el que L es alquilo C<sub>1-6</sub>.

30 En una realización, Z es -heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes RA o R<sup>1</sup>, preferiblemente el heteroarilo es un anillo de 5 miembros, tal como un tetrazolilo que incluye 2-metil-2H-tetrazol-5-ilo.

En una realización adicional, Z es -C(O)OR<sup>1</sup>, en el que R<sup>1</sup> es -alquilo C<sub>1-6</sub>, preferiblemente R<sup>1</sup> es -alquilo C<sub>1-3</sub> tal como metilo, etilo, propilo e i-propilo.

En una realización, R<sup>2</sup> es H.

35 En una realización, R<sup>2</sup> es -L-heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes RA o R<sup>1</sup> en uno o los dos grupos L y heteroarilo, en el que L es alquilo C<sub>1-6</sub>. Preferiblemente, el heteroarilo es un heteroarilo de 5-6 miembros.

Preferiblemente, -L-heteroarilo es -CH<sub>2</sub>-heteroarilo tal como -CH<sub>2</sub>-piridinilo o -CH<sub>2</sub>-tienilo.

En una realización, R<sub>2</sub> es -L-arilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sub>A</sub> o R<sub>1</sub> en uno o los dos grupos L y arilo, en el que L es alquilo C<sub>1-6</sub>. Preferiblemente, -L-arilo es -CH<sub>2</sub>-arilo tal como -CH<sub>2</sub>-fenilo sustituido con uno o más sustituyentes R<sub>A</sub> o R<sub>1</sub>.

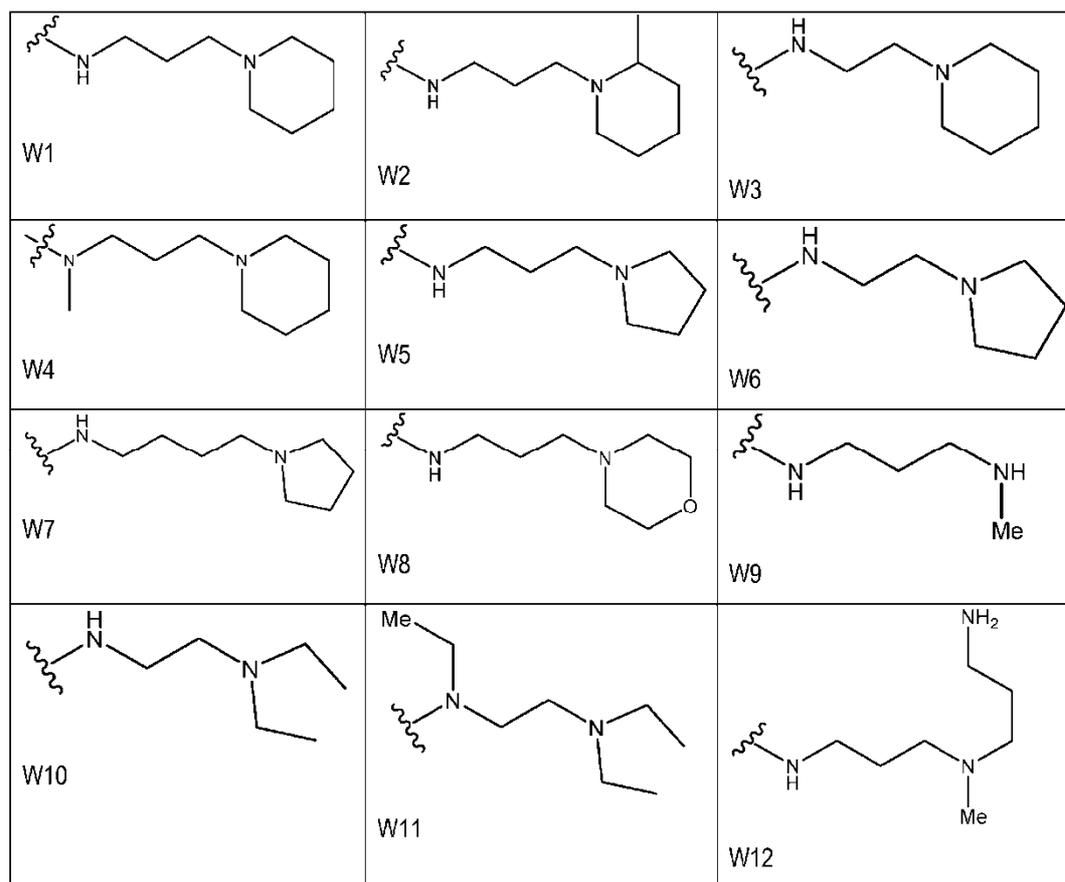
- 5 En una realización, W es -(N(R<sup>1</sup>)-L)<sub>n</sub>-N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>, en el que n = 1, y L es -cicloalquilo C<sub>3-7</sub> o -alquilo C<sub>1-6</sub>; en el que cada R<sup>1</sup> es independientemente H, o -alquilo C<sub>1-6</sub>, o N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup> están unidos junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros sustituido opcionalmente con uno o más R<sup>1</sup> o R<sup>A</sup>.

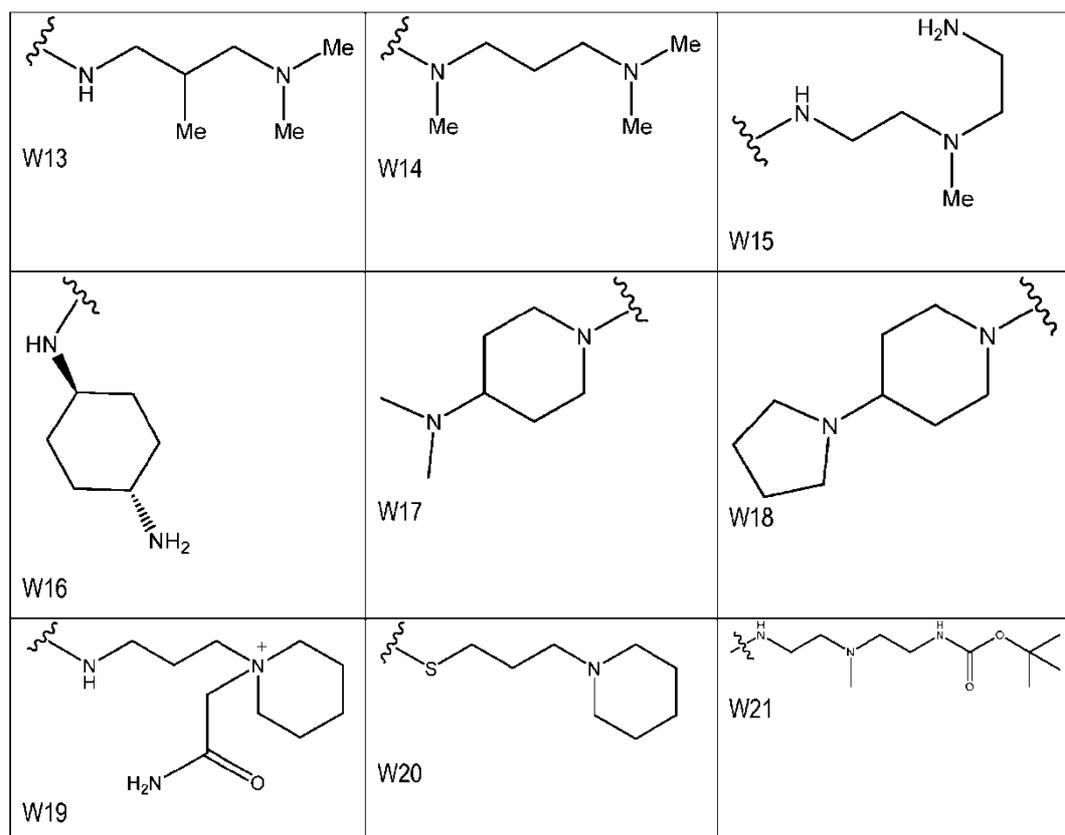
- 10 En una realización, W es -N(R<sup>1</sup>)-L-N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>, en el que -N(R<sup>1</sup>)- es -N(H)- o -N(alquilo C<sub>1-2</sub>)-; L es -cicloalquilo C<sub>5-6</sub> o -alquilo C<sub>2-4</sub>; y -N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup> es -N(H)-alquilo C<sub>1-2</sub>, -N(alquilo C<sub>1-2</sub>)-alquilo C<sub>1-2</sub> o N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup> están unidos junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros tal como piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo.

En una realización, W es -L-NR<sup>1</sup>(R<sup>1</sup>) en el que L es heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup>, con tal de que dicho -NR<sup>1</sup>(R<sup>1</sup>) no esté unido a un heteroátomo de dicho heterociclilo, y en el que cada R<sup>1</sup> es independientemente H, o -alquilo C<sub>1-6</sub>, o -NR<sup>1</sup>(R<sup>1</sup>) están unidos junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros sustituido opcionalmente con uno o más R<sup>1</sup> o R<sup>A</sup>.

- 15 En una realización, W es -L-NR<sup>1</sup>(R<sup>1</sup>) en el que L es un heterociclilo de 6 miembros tal como piperidin-1-ilo en el que cada R<sup>1</sup> es independientemente H, o -alquilo C<sub>1-6</sub>, o -NR<sup>1</sup>(R<sup>1</sup>) están unidos junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros tal como piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo.

En una realización, W es





En una realización, se proporciona un compuesto en el que

Z es -heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes RA o R<sup>1</sup>; o

-C(O)OR<sup>1</sup>, en el que R<sup>1</sup> es -alquilo C<sub>1-6</sub>;

5 W es

-(N(R<sup>1</sup>)-L)<sub>n</sub>-N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>, en el que n = 1, y L es -cicloalquilo C<sub>3-7</sub> o -alquilo C<sub>1-6</sub>;

-L-NR<sup>1</sup>(R<sup>1</sup>) en el que L es heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup>, con tal de que dicho -NR<sup>1</sup>(R<sup>1</sup>) no esté unido a un heteroátomo de dicho heterociclilo, y en el que cada R<sup>1</sup> es independientemente H, o -alquilo C<sub>1-6</sub>, o (R<sup>1</sup>) y R<sup>1</sup> están unidos junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros sustituido opcionalmente con uno o más R<sup>1</sup> o R<sup>A</sup>;

10

-(N(R<sup>1</sup>)-L)<sub>n</sub>-N<sup>+</sup>R<sup>1</sup>R<sup>3</sup>R<sup>5</sup> R<sup>6</sup> en el que n = 1, y L es -alquilo C<sub>1-6</sub>; en el que R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> están unidos junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5 a 6 miembros, R<sup>5</sup> es -alquilo C<sub>1-6</sub> y R<sup>6</sup> es halógeno, OC(O)CF<sub>3</sub> o OC(O)R<sup>1</sup>;

-L-arilo que incluye opcionalmente uno o más sustituyentes RA o R<sub>4</sub>;

-L-heteroarilo que incluye opcionalmente uno o más sustituyentes RA o R<sub>4</sub>;

15

-alquileno C<sub>1-6</sub>-C(O)O-

-alquileno C<sub>1-6</sub>-C(O)OR<sup>1</sup>,

-alquileno C<sub>1-6</sub>-CN,

-alquileno C<sub>1-6</sub>-C(O)NR<sup>1</sup>R<sup>3</sup>, o

-alquileno C<sub>1-6</sub>-OH;

20

R<sub>2</sub> es -H; -L-heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes RA o R<sub>1</sub> en uno o los dos grupos L y heteroarilo, en el que L es alquilo C<sub>1-6</sub>, o -L-arilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes RA o R<sub>1</sub> en uno o los dos grupos L y arilo, en el que L es alquilo C<sub>1-6</sub>;

y cuando R<sub>1</sub> y Ra son sustituyentes, dichos R<sub>1</sub> y Ra se seleccionan preferiblemente como sigue:

- R1 es cada uno independientemente -H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquenilo C<sub>2-6</sub>, -alquinilo C<sub>2-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -cicloalquenilo C<sub>3-7</sub>, -C<sub>1-5</sub> perfluorado, -heterociclilo, -heteroarilo, o -bencilo
- RA es cada uno independientemente -halógeno, -CF<sub>3</sub>, -OR1, -L-OR1, -OCF<sub>3</sub>, -SR1, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR1R3, -L-NR1R1, -C(O)OR1, S(O)<sub>2</sub>R4, -C(O)N(R1)R3, -NR1C(O)R1, -NR1C(O)OR1, -OC(O)N(R1)R3, -OC(O)R1, -C(O)R4, -NHC(O)N(R1)R3, -NR1C(O)N(R1)R3, o -N<sub>3</sub>, en el que R3 y R4 son cada uno independientemente -H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquenilo C<sub>2-6</sub>, -alquinilo C<sub>2-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -cicloalquenilo C<sub>3-7</sub>, -C<sub>1-5</sub> perfluorado, -heterociclilo, -heteroarilo, o -bencilo.
- 5 En una realización, se proporciona un compuesto en el que
- Z es -heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes RA o R<sup>1</sup>; o
- 10 -C(O)OR<sup>1</sup>, en el que R<sup>1</sup> es -alquilo C<sub>1-6</sub>;
- W es
- N(R<sup>1</sup>)-L<sub>n</sub>-N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>, en el que n = 1, y L es -cicloalquilo C<sub>3-7</sub> o -alquilo C<sub>1-6</sub>;
- L-NR<sup>1</sup>(R<sup>1</sup>) en el que L es heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup>, con tal de que dicho -NR<sup>1</sup>(R<sup>1</sup>) no esté unido a un heteroátomo de dicho heterociclilo, y en el que cada R<sup>1</sup> es independientemente H, o -alquilo C<sub>1-6</sub>, o (R<sup>1</sup>) y R<sup>1</sup> están unidos junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros sustituido opcionalmente con uno o más R<sup>1</sup> o R<sup>A</sup>
- 15 -(N(R<sup>1</sup>)-L)<sub>n</sub>-N<sup>+</sup>R1R3R5 R6<sup>-</sup> en el que n = 1, y L es -alquilo C<sub>1-6</sub>; en el que R1 y R3 están unidos junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5 a 6 miembros, R5 es -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilenilo C<sub>1-6</sub>-C(O)OR1, y R6 es halógeno, OC(O)CF<sub>3</sub> o OC(O)R1;
- 20 R2 es -H; -L-heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes RA o R1 en uno o los dos grupos L y heteroarilo, en el que L es alquilo C<sub>1-6</sub>, o -L-arilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes RA o R1 en uno o los dos grupos L y arilo, en el que L es alquilo C<sub>1-6</sub>;
- y cuando R1 y Ra son sustituyentes, dichos R1 y Ra se seleccionan preferiblemente como sigue:
- R1 es cada uno independientemente -H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, o -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,
- 25 RA es cada uno independientemente -halógeno, -CF<sub>3</sub>, -alcoxi C<sub>1-6</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>.
- En una realización, se proporciona un compuesto en el que
- Z es -heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes RA o R<sup>1</sup>; o
- C(O)OR<sup>1</sup>, en el que R<sup>1</sup> es -alquilo C<sub>1-6</sub>;
- W es
- 30 -(N(R<sup>1</sup>)-L)<sub>n</sub>-N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>, en el que n = 1, y L es -cicloalquilo C<sub>3-7</sub> o -alquilo C<sub>1-6</sub>; o
- L-NR<sup>1</sup>(R<sup>1</sup>) en el que L es heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup>, con tal de que dicho -NR<sup>1</sup>(R<sup>1</sup>) no esté unido a un heteroátomo de dicho heterociclilo, y en el que cada R<sup>1</sup> es independientemente H, o -alquilo C<sub>1-6</sub>, o (R<sup>1</sup>) y R<sup>1</sup> están unidos junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros sustituido opcionalmente con uno o más R<sup>1</sup> o R<sup>A</sup>;
- 35 R2 es -H; -L-heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes RA o R1 en uno o los dos grupos L y heteroarilo, en el que L es alquilo C<sub>1-6</sub>, o -L-arilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes RA o R1 en uno o los dos grupos L y arilo, en el que L es alquilo C<sub>1-6</sub>;
- y cuando R1 y Ra son sustituyentes, dichos R1 y Ra se seleccionan preferiblemente como sigue:
- R1 es cada uno independientemente -H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquenilo C<sub>2-6</sub>, -alquinilo C<sub>2-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -cicloalquenilo C<sub>3-7</sub>, -C<sub>1-5</sub> perfluorado, -heterociclilo, -heteroarilo, o -bencilo
- 40 RA es cada uno independientemente -halógeno, -CF<sub>3</sub>, -OR1, -L-OR1, -OCF<sub>3</sub>, -SR1, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR1R3, -L-NR1R1, -C(O)OR1, S(O)<sub>2</sub>R4, -C(O)N(R1)R3, -NR1C(O)R1, -NR1C(O)OR1, -OC(O)N(R1)R3, -OC(O)R1, -C(O)R4, -NHC(O)N(R1)R3, -NR1C(O)N(R1)R3, o -N<sub>3</sub>, en el que R3 y R4 son cada uno independientemente -H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquenilo C<sub>2-6</sub>, -alquinilo C<sub>2-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -cicloalquenilo C<sub>3-7</sub>, -C<sub>1-5</sub> perfluorado, -heterociclilo, -heteroarilo, o -bencilo.
- 45 En una realización, se proporciona un compuesto en el que

Z es -heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes RA o R<sup>1</sup>; o -C(O)OR<sup>1</sup>, en el que R<sup>1</sup> es -alquilo C<sub>1-6</sub>;

W es -(N(R<sup>1</sup>)-L)<sub>n</sub>-N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>, en el que n = 1, y L es -cicloalquilo C<sub>3-7</sub> o -alquilo C<sub>1-6</sub>; o

5 -L-NR<sup>1</sup>(R<sup>1</sup>) en el que L es heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup>, con tal de que dicho -NR<sup>1</sup>(R<sup>1</sup>) no esté unido a un heteroátomo de dicho heterociclilo, y en el que cada R<sup>1</sup> es independientemente H, o -alquilo C<sub>1-6</sub>, o N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup> están unidos junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros sustituido opcionalmente con uno o más R<sup>1</sup> o R<sup>A</sup>

10 R2 es -H; -L-heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes RA o R1 en uno o los dos grupos L y heteroarilo, en el que L es alquilo C<sub>1-6</sub>, o -L-arilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes RA o R1 en uno o los dos grupos L y arilo, en el que L es alquilo C<sub>1-6</sub>.

En una realización, se proporciona un compuesto en el que

Z es -heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes RA o R<sup>1</sup>; o -C(O)OR<sup>1</sup>, en el que R<sup>1</sup> es -alquilo C<sub>1-6</sub>;

W es -(N(R<sup>1</sup>)-L)<sub>n</sub>-N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>, en el que n = 1, y L es -cicloalquilo C<sub>3-7</sub> o -alquilo C<sub>1-6</sub>; o

15 -L-NR<sup>1</sup>(R<sup>1</sup>) en el que L es heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup>, con tal de que dicho -NR<sup>1</sup>(R<sup>1</sup>) no esté unido a un heteroátomo de dicho heterociclilo, y en el que cada R<sup>1</sup> es independientemente H, o -alquilo C<sub>1-6</sub>, o N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup> están unidos junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros sustituido opcionalmente con uno o más R<sup>1</sup> o R<sup>A</sup>

20 R2 es -H; -L-heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes RA o R1 en uno o los dos grupos L y heteroarilo, en el que L es alquilo C<sub>1-6</sub>, o -L-arilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes RA o R1 en uno o los dos grupos L y arilo, en el que L es alquilo C<sub>1-6</sub>.

En una realización, se proporciona un compuesto en el que

25 Z es -heteroarilo, preferiblemente un heteroarilo de anillo de 5 miembros, tal como un tetrazolilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes RA o R<sup>1</sup>; o -C(O)OR<sup>1</sup>, en el que R<sup>1</sup> es -alquilo C<sub>1-6</sub>, preferiblemente R<sup>1</sup> es -alquilo C<sub>1-3</sub> tal como metilo, etilo, propilo e i-propilo y preferiblemente metilo;

W es -N(R<sup>1</sup>)-L-N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>, en el que -N(R<sup>1</sup>)- es -N(H)- o -N(alquilo C<sub>1-2</sub>)-; L es -cicloalquilo C<sub>5-6</sub> o -alquilo C<sub>2-4</sub>; y -N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup> es -N(H)-alquilo C<sub>1-2</sub>, -N(alquilo C<sub>1-2</sub>)-alquilo C<sub>1-2</sub> o N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup> están unidos junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros tal como piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo; o

30 -L-NR<sup>1</sup>(R<sup>1</sup>) en el que L es un heterociclilo de 6 miembros tal como piperidin-1-ilo en el que cada R<sup>1</sup> es independientemente H, o -alquilo C<sub>1-6</sub>, o -NR<sup>1</sup>(R<sup>1</sup>) están unidos junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros tal como piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo;

35 R2 es -H; -L-heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes RA o R1 en uno o los dos grupos L y heteroarilo, en el que el heteroarilo es un heteroarilo de 5-6 miembros tal como piridinilo o tienilo, y L es alquilo C<sub>1-3</sub>, o -L-arilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes RA o R1 en uno o los dos grupos L y arilo, en el que dicho arilo es fenilo y L es alquilo C<sub>1-3</sub>.

En una realización, se proporciona un compuesto en el que

Z es un heteroarilo de anillo de 5 miembros, tal como un tetrazolilo, sustituido opcionalmente con -alquilo C<sub>1-6</sub> tal como metilo; o

-C(O)OR<sup>1</sup>, preferiblemente R<sup>1</sup> es -alquilo C<sub>1-3</sub> y preferiblemente metilo;

40 W se selecciona de W1-W21 y preferiblemente W1 y W16;

R2 es -CH<sub>2</sub>-heteroarilo tal como -CH<sub>2</sub>-piridinilo o -CH<sub>2</sub>-tienilo o -CH<sub>2</sub>-arilo tal como -CH<sub>2</sub>-fenilo; cada uno de dicho heteroarilo y arilo está sustituido opcionalmente con un RA.

En una realización, se proporciona un compuesto en el que

Z es un heteroarilo de anillo tetrazolilo de 5 miembros, sustituido opcionalmente con metilo; o

45 -C(O)OR<sup>1</sup>, en el que R<sup>1</sup> es metilo;

W se selecciona de W1 y W16

R2 es -CH<sub>2</sub>-heteroarilo tal como -CH<sub>2</sub>-piridinilo o -CH<sub>2</sub>-tienilo o -CH<sub>2</sub>-arilo tal como -CH<sub>2</sub>-fenilo; cada uno de dicho

heteroarilo y arilo está sustituido opcionalmente con un RA, preferiblemente seleccionado de -halógeno, alcoxi C<sub>1-6</sub> tal como metoxi, hidroxilo o alquilo C<sub>1-6</sub> tal como metilo.

En una realización, se proporciona un compuesto en el que

Z es un heteroarilo de anillo tetrazolilo de 5 miembros, sustituido opcionalmente con metilo; o

5 -C(O)OR<sup>1</sup>, en el que R<sup>1</sup> es metilo;

W se selecciona de W1 y W16

R2 es -CH<sub>2</sub>-heteroarilo tal como -CH<sub>2</sub>-piridinilo o -CH<sub>2</sub>-tienilo o -CH<sub>2</sub>-arilo tal como -CH<sub>2</sub>-fenilo; cada uno de dicho heteroarilo y arilo está sustituido opcionalmente con un RA, preferiblemente seleccionado de -halógeno, alcoxi C<sub>1-6</sub> tal como metoxi, hidroxilo o alquilo C<sub>1-6</sub> tal como metilo.

10 En una realización, se proporciona un compuesto en el que

Z es un heteroarilo de anillo de 5 miembros, tal como un tetrazolilo, sustituido opcionalmente con -alquilo C<sub>1-6</sub> tal como metilo; o

-C(O)OR<sup>1</sup>, preferiblemente R<sup>1</sup> es -alquilo C<sub>1-3</sub> y preferiblemente metilo;

W se selecciona de W1-W21 y preferiblemente W1 y W16

15 R2 es -CH<sub>2</sub>-heteroarilo tal como -CH<sub>2</sub>-piridinilo o -CH<sub>2</sub>-tienilo o -CH<sub>2</sub>-arilo tal como -CH<sub>2</sub>-fenilo; cada uno de dichos heteroarilo y arilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes RA o R1 y preferiblemente está sin sustituir o sustituido con RA seleccionado de -halógeno, alcoxi C<sub>1-6</sub> tal como metoxi, hidroxilo o alquilo C<sub>1-6</sub> tal como metilo.

En una realización, se proporciona un compuesto en el que

20 Z es un heteroarilo de anillo de 5 miembros, tal como un tetrazolilo, sustituido opcionalmente con -alquilo C<sub>1-6</sub> tal como metilo; o

-C(O)OR<sup>1</sup>, preferiblemente R<sup>1</sup> es -alquilo C<sub>1-3</sub> y preferiblemente metilo;

W se selecciona de W1-W21 y preferiblemente W1 y W16

25 R2 es -CH<sub>2</sub>-heteroarilo tal como -CH<sub>2</sub>-piridinilo o -CH<sub>2</sub>-tienilo o -CH<sub>2</sub>-arilo tal como -CH<sub>2</sub>-fenilo; cada uno de dichos heteroarilo y arilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes RA o R1 y preferiblemente está sin sustituir o sustituido con RA seleccionado de -halógeno, alcoxi C<sub>1-6</sub> tal como metoxi, hidroxilo o alquilo C<sub>1-6</sub> tal como metilo.

En una realización, se proporciona un compuesto en el que

Z es -C(O)OR<sup>1</sup>, en el que R<sup>1</sup> es -alquilo C<sub>1-3</sub> y preferiblemente metilo;

30 W se selecciona de W1-W21 y preferiblemente W1 y W16;

R2 es -CH<sub>2</sub>-heteroarilo tal como -CH<sub>2</sub>-piridinilo o -CH<sub>2</sub>-tienilo o -CH<sub>2</sub>-arilo tal como -CH<sub>2</sub>-fenilo; cada uno de dichos heteroarilo y arilo está sin sustituir o sustituido con un RA seleccionado de -halógeno, alcoxi C<sub>1-6</sub> tal como metoxi, hidroxilo o alquilo C<sub>1-6</sub> tal como metilo.

En una realización, se proporciona un compuesto en el que

35 Z es -C(O)OR<sup>1</sup>, en el que R<sup>1</sup> es -alquilo C<sub>1-3</sub> y preferiblemente metilo;

W se selecciona de W1-W21 y preferiblemente W1 y W16;

R2 es -CH<sub>2</sub>-heteroarilo tal como -CH<sub>2</sub>-piridinilo o -CH<sub>2</sub>-tienilo o -CH<sub>2</sub>-arilo tal como -CH<sub>2</sub>-fenilo; cada uno de dichos heteroarilo y arilo está sin sustituir o sustituido con un RA seleccionado de -halógeno, alcoxi C<sub>1-6</sub> tal como metoxi, hidroxilo o alquilo C<sub>1-6</sub> tal como metilo.

40 En las realizaciones de la invención, los compuestos de la invención son los compuestos representados en la Tabla 1 más adelante en la presente memoria y los compuestos representados en la Tabla 1' más adelante en la presente memoria. Las sales o los profármacos de tales compuestos también se hallan dentro del alcance de los compuestos según la invención.

Definiciones:

45 A menos que se especifique de otra manera, son aplicables las siguientes definiciones:

Las formas singulares "un", "uno/una" y "el/la" incluyen las referencias plurales correspondientes, a menos que el contexto lo dicte claramente de otra manera.

5 Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "que comprende" pretende significar que la lista de elementos tras las palabras "que comprende" es necesaria u obligatoria, pero que otros elementos son opcionales, y pueden estar o no estar presentes.

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "que consiste en" pretende significar que incluye y se limita a lo que sigue a la frase "que consiste en". Por tanto, la frase "que consiste en" indica que los elementos enumerados son necesarios u obligatorios, y que no pueden estar presentes otros elementos.

10 Tal como se usa en la presente memoria, el término "alquilo" pretende incluir los grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena tanto ramificada como lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono, por ejemplo, se define que C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> incluye grupos que tienen 1, 2, 3, 4, 5 o 6 carbonos en una disposición saturada lineal o ramificada. Los ejemplos de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> como se definieron anteriormente incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, i-butilo, pentilo, y hexilo.

15 Tal como se usa en la presente memoria, el término "cicloalquilo" pretende significar un grupo hidrocarburo alifático saturado monocíclico que tiene el número especificado de átomos de carbono en él, por ejemplo, se define que C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> en cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> incluye grupos que tienen 3, 4, 5, 6 o 7 carbonos en una disposición saturada monocíclica. Los ejemplos de cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> como se definió anteriormente incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

20 Tal como se usa en la presente memoria, el término "alquenilo" pretende significar grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada insaturados que tienen el número especificado de átomos de carbono en ellos, y en los que al menos dos de los átomos de carbono están unidos entre sí mediante un doble enlace, y que tienen una regioquímica E o Z, y combinaciones de los mismos. Por ejemplo, se define que C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> en alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> incluye grupos que tienen 2, 3, 4, 5 o 6 carbonos en una disposición lineal o ramificada, y al menos dos de los átomos de carbono están unidos entre sí mediante un doble enlace. Los ejemplos de alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> incluyen, pero sin limitación, etenilo (vinilo), 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo y similares.

25 Tal como se usa en la presente memoria, el término "alquinilo" pretende significar grupos hidrocarburo de cadena lineal insaturados que tienen el número especificado de átomos de carbono en ellos, y en los que al menos dos átomos de carbono están unidos entre sí mediante un triple enlace. Por ejemplo, se define que alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> incluye grupos que tienen 2, 3 o 4 átomos de carbono en una cadena, y al menos dos de los átomos de carbono están unidos entre sí mediante un triple enlace. Los ejemplos de tal alquinilo incluyen, pero sin limitación, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo y similares.

30 Tal como se usa en la presente memoria, el término "cicloalquenilo" pretende significar un grupo hidrocarburo alifático saturado monocíclico que tiene el número especificado de átomos de carbono en él, por ejemplo, se define que C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> en cicloalquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> incluye grupos que tienen 3, 4, 5, 6 o 7 carbonos en una disposición monocíclica. Los ejemplos de cicloalquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> como se definió anteriormente incluyen, pero sin limitación, ciclopentenilo, ciclohexenilo y similares.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "halo" o "halógeno" pretende significar flúor, cloro, bromo o yodo.

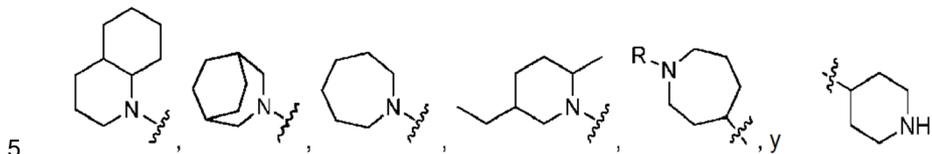
40 Tal como se usa en la presente memoria, el término "haloalquilo" pretende significar un alquilo como se definió anteriormente, en el que cada átomo de hidrógeno puede estar sustituido sucesivamente por un átomo de halógeno. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub> y CF<sub>3</sub>.

45 Tal como se usa en la presente memoria, el término "arilo", solo o en combinación con otro radical, significa un grupo monocíclico aromático carbocíclico que contiene 6 átomos de carbono que además puede estar condensado con un segundo grupo carbocíclico de 5 o 6 miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado. Los ejemplos de arilo incluyen, pero sin limitación, fenilo, indanilo, 1-naftilo, 2-naftilo, tetrahidronaftilo y similares. El arilo se puede conectar con otro grupo en una posición adecuada del anillo cicloalquilo o del anillo aromático.

50 Tal como se usa en la presente memoria, el término "heteroarilo" pretende significar un sistema de anillo monocíclico o bicíclico de hasta 10 átomos, en el que al menos un anillo es aromático, y contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, y S. El heteroarilo puede estar unido por medio de un átomo de carbono del anillo o uno de los heteroátomos. Los ejemplos de heteroarilo incluyen, pero sin limitación, tienilo, benzimidazolilo, benzo[b]tienilo, furilo, benzofuranilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, indazolilo, purínilo, 4H-quinolizínilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, pteridinilo, isotiazolilo, isocromanilo, cromanilo, isoxazolilo, furazanilo, indolinilo, isoindolinilo, tiazolo[4,5-*b*]-piridina, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tienilo y derivados de fluoresceína.

55 Tal como se usa en la presente memoria, el término "heterociclo", "heterocíclico" o "heterociclilo" pretende significar un sistema de anillo no aromático de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del

grupo que consiste en O, N y S. Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, pirrolidinilo, tetrahydrofurano, piperidilo, 3,5-dimetilpiperidilo, pirrolinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, morfolinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, y similares, en los que la unión al anillo puede ser en el átomo de nitrógeno o un átomo de carbono del anillo, tal como se describe a continuación:



10 Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes" o su expresión equivalente "sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente" pretende significar que el evento descrito posteriormente de circunstancias puede o puede no darse, y que la descripción incluye los casos en los que el suceso o circunstancia se da y los casos en los que no se da. La definición pretende significar de cero a cinco sustituyentes.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "sujeto" o "paciente" pretende significar seres humanos y mamíferos no humanos tales como primates, gatos, perros, cerdos, ganado, ovejas, cabras, caballos, conejos, ratas, ratones y similares.

15 Si los sustituyentes por sí mismos son incompatibles con los métodos sintéticos descritos en la presente memoria, el sustituyente se puede proteger con un grupo protector adecuado (PG) que sea estable en las condiciones de reacción usadas en estos métodos. El grupo protector se puede eliminar en un punto adecuado de la secuencia de reacciones del método para proporcionar un intermedio o compuesto objetivo deseado. Los grupos protectores adecuados y los métodos para proteger y desproteger diferentes sustituyentes mediante el uso de tales grupos protectores adecuados son muy conocidos para los expertos en la técnica; cuyos ejemplos se pueden hallar en T. Greene y P. Wuts, 20 "Protecting Groups in Chemical Synthesis" (4<sup>ª</sup> ed.), John Wiley & Sons, NY (2007), que se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad. Los ejemplos de grupos protectores usados incluyen, pero sin limitación, Fmoc, Bn, Boc y CBz. En ciertos casos, se puede seleccionar específicamente un sustituyente para que sea reactivo en las condiciones de reacción usadas en los métodos descritos en la presente memoria. En estas circunstancias, las condiciones de reacción convierten el sustituyente seleccionado en otro sustituyente que es útil en un compuesto intermedio en los métodos descritos en la presente memoria, o que es un sustituyente deseado en un compuesto objetivo.

Las "sales" de los compuestos mencionados en la presente memoria son preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables. Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" pretende significar las sales de adición tanto de ácido como de base.

30 Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" pretende significar las sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres, que no son indeseables biológicamente o de otra manera, y que se forman 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 trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, 35 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.

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" pretende significar las sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de los ácidos libres, que no son indeseables biológicamente o de otra manera. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de las bases inorgánicas incluyen, pero sin limitación, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero sin limitación, las sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas que incluyen las aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, 45 etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares.

Los compuestos según la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros asimétricos, ejes quirales y planos quirales, y pueden dar lugar por tanto a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas, y se pueden definir desde el punto de vista de la estereoquímica absoluta, tal como (R) o (S), o como (D) o (L) para los aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos los isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (R) y (S), o (D) y (L) se pueden preparar mediante el uso de sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver mediante el uso de técnicas convencionales, tales como HPLC en fase inversa. Las mezclas racémicas se pueden preparar y después 55 separar en los isómeros ópticos individuales, o estos isómeros ópticos se pueden preparar mediante síntesis quiral.

- Los enantiómeros se pueden resolver mediante métodos conocidos para los expertos en la técnica, por ejemplo mediante la formación de sales diastereoisoméricas que después se pueden separar mediante cristalización, cromatografía gas-líquido o cromatografía líquida, y reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico del enantiómero. Los expertos en la técnica apreciarán además que cuando el enantiómero deseado se convierte en otra entidad química mediante una técnica de separación, se requiere una etapa adicional para formar la forma enantiomérica deseada. De manera alternativa, se pueden sintetizar enantiómeros específicos mediante una síntesis asimétrica con el uso de reactivos, sustratos, catalizadores, o disolventes ópticamente activos, o convirtiendo un enantiómero en otro mediante una transformación asimétrica.
- Ciertos compuestos según la invención pueden existir en forma de una mezcla de epímeros. Los epímeros significan diastereoisómeros que tienen la configuración opuesta en solamente uno de dos o más centros estereogénicos presentes en el compuesto respectivo.
- Los compuestos según la invención pueden existir en una forma dipolar, y la presente invención incluye las formas dipolares de estos compuestos y las mezclas de los mismos.
- Además, los compuestos según la invención también pueden existir en formas hidratadas y anhidras. Se incluyen los hidratos del compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente memoria. En una realización adicional, el compuesto según cualquiera de las fórmulas descritas en la presente memoria es un monohidrato. En las realizaciones de la invención, los compuestos descritos en la presente memoria comprenden alrededor del 10% o menos, alrededor del 9% o menos, alrededor del 8% o menos, alrededor del 7% o menos, alrededor del 6% o menos, alrededor del 5% o menos, alrededor del 4% o menos, alrededor del 3% o menos, alrededor del 2% o menos, alrededor del 1% o menos, alrededor del 0,5% o menos, alrededor del 0,1% o menos en peso de agua. En otras realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria comprenden alrededor del 0,1% o más, alrededor del 0,5% o más, alrededor del 1% o más, alrededor del 2% o más, alrededor del 3% o más, alrededor del 4% o más, alrededor del 5% o más, o alrededor del 6% o más en peso de agua.
- Tal como se usa en la presente memoria, el término "CE<sub>50</sub>" pretende significar la concentración que da como resultado un incremento del 50% en el recuento de células CD34+CD45RA- en comparación con los cultivos con vehículo (DMSO).
- Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "células madre hematopoyéticas" o "HSCs" pretende significar células que tienen una pluripotencia que las permite diferenciarse hasta células maduras funcionales, tales como granulocitos (p.ej., promielocitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos), eritrocitos (p.ej., reticulocitos, eritrocitos), trombocitos (p.ej., megacarioblastos, megacariocitos productores de plaquetas, plaquetas), y monocitos (p.ej., monocitos, macrófagos), y la capacidad de regenerarse a la vez que mantienen su pluripotencia (auto-renovación).
- Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "células progenitoras hematopoyéticas" o "HPCs" pretende significar células que tienen la capacidad de diferenciarse hasta células maduras funcionales, tales como granulocitos (p.ej., promielocitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos), eritrocitos (p.ej., reticulocitos, eritrocitos), trombocitos (p.ej., megacarioblastos, megacariocitos productores de plaquetas, plaquetas), y monocitos (p.ej., monocitos, macrófagos).
- Las HSCs y/o HPCs son parte de la población de células inicial. Estas células se obtienen opcionalmente del cuerpo o de un órgano del cuerpo que contiene células de origen hematopoyético. Tales fuentes incluyen médula ósea sin fraccionar, cordón umbilical, sangre periférica, hígado, timo, linfa y bazo. Todos los productos sanguíneos en bruto o sin fraccionar anteriormente mencionados se pueden enriquecer en células que tienen las características de las células madre hematopoyéticas de maneras conocidas para los expertos en la técnica.
- Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "población de células inicial" pretende identificar una población de células que comprende HSCs y/o HPCs recogidas de una de varias fuentes mencionadas anteriormente, como se conoce en la técnica. La población de células inicial se puede enriquecer en células CD34+, que significa una población de células seleccionadas basándose en la presencia del marcador de superficie celular CD34+. Las células CD34+ se pueden detectar y contar mediante el uso, por ejemplo, de citometría de flujo y anticuerpos anti-CD34 marcados con fluorescencia. Además, la población de células inicial se puede usar directamente para la expansión, o se puede congelar y almacenar para el uso en un momento posterior.
- Durante la hematopoyesis, las HSCs primero se bifurcan en la etapa progenitora en el linaje mielóide y el linaje linfóide, después se diferencian en células madre mieloides (células formadoras de colonias mixtas, CFU-GEMM) y en células madre linfoides, respectivamente. Adicionalmente, las células madre mieloides se diferencian en eritrocitos por medio de células formadoras de brotes eritroides (BFU-E) y células formadoras de colonias eritroides (CFU-E), en trombocitos por medio de células formadoras de colonias de megacariocitos (CFU-MEG), en monocitos, neutrófilos y basófilos por medio de células formadoras de colonias de granulocitos-macrófagos (CFU-GM), y en eosinófilos por medio de células formadoras de colonias de eosinófilos (CFU-Eo), mientras las células madre linfoides se diferencian en células T por medio de células progenitoras de linfocitos T y en células B por medio de células progenitoras de linfocitos B. Estas células madre mieloides y las diversas células progenitoras hematopoyéticas derivadas de ellas se identifican por las propiedades de las colonias que forman en agar blando, medios semisólidos de metilcelulosa o similares en presencia de diversas citocinas.

La presente invención también incluye el uso de un compuesto según la invención y como se define en la presente memoria, o una sal del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un sujeto (o paciente) que padece la siguiente lista no limitante de trastornos: trasplante autólogo o alogénico o tratamiento de un sujeto (o paciente) que padece los trastornos anteriormente mencionados o trastornos auto-inmunitarios. Los ejemplos de neoplasias malignas/trastornos hematológicos y enfermedades congénitas pueden incluir, sin limitación, 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 la serie roja, hemoglobinuria, anemia de Fanconi, talasemia, anemia de células falciformes, síndrome de Wiskott-Aldrich, errores congénitos del metabolismo (tales como enfermedad de Gaucher, entre otros). Los ejemplos de trastornos inmunológicos que se pueden beneficiar de un trasplante son numerosos, e incluyen la esclerosis múltiple, lupus, ciertas formas de artritis, inmunodeficiencias combinadas graves, y similares.

Por tanto, se describe la administración, a un paciente que padece cualquiera de los trastornos/neoplasias malignas anteriormente mencionados, HSCs y/o HPCs que se expanden mediante el uso de un compuesto según la invención.

Además, la invención abarca los compuestos y las composiciones como se describen para el uso en los siguientes ámbitos no limitantes: trasplante autólogo o alogénico o tratamiento de un sujeto (o paciente) que padece los trastornos anteriormente mencionados o trastornos auto-inmunitarios. Los ejemplos de neoplasias malignas/trastornos hematológicos y enfermedades congénitas pueden incluir, sin limitación, 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 la serie roja, hemoglobinuria, anemia de Fanconi, talasemia, anemia de células falciformes, síndrome de Wiskott-Aldrich, errores congénitos del metabolismo (tales como enfermedad de Gaucher, entre otros). Los ejemplos de trastornos inmunológicos que se pueden beneficiar de un trasplante son numerosos, e incluyen la esclerosis múltiple, lupus, ciertas formas de artritis, inmunodeficiencias combinadas graves, y similares.

Por tanto, se describe la administración, a un paciente que padece cualquiera de los trastornos/neoplasias malignas anteriormente mencionados, HSCs y/o HPCs que se expanden mediante el uso de un compuesto según la invención.

También se describe una población de células obtenida tras la expansión mediante el uso del método según la invención y como se describe en la presente memoria. Tanto las células madre hematopoyéticas como las células progenitoras hematopoyéticas se pueden recoger de fuentes adultas, de sangre de cordón umbilical, fetales o embrionarias. La expansión de células mediante el uso del método de la presente invención puede conducir a un incremento del número de células progenitoras que es útil para acelerar el tiempo para el injerto de neutrófilos o plaquetas, por ejemplo. Tal método comprende: poner en contacto una población inicial que comprende HSCs y/o HPCs con un agente capaz de incrementar el número de HSCs y/o HPCs. La población inicial se puede enriquecer en el marcador de superficie celular de interés o una combinación de los mismos (por ejemplo CD34+, CD34+CD45RA+/- )

### Métodos para expandir HSCs y/o HPCs

La invención se refiere, por tanto, a un método para expandir HSCs y/o HPCs, que comprende (a) proporcionar una población de células inicial que comprende HSCs y/o HPCs y (b) poner en contacto dicha población de células inicial *ex vivo* en condiciones adecuadas para expandir HSCs y/o HPCs.

En una realización, el método para expandir HSCs y/o HPCs comprende (a) proporcionar una población de células inicial que comprende HSCs y/o HPCs y (b) poner en contacto dicha población de células inicial *ex vivo* en presencia del compuesto o la composición de la presente invención.

La población de células se puede someter primero a etapas de enriquecimiento o purificación, que incluyen la selección negativa y/o positiva de las células basándose en marcadores celulares específicos para proporcionar la población de células inicial. Los métodos para aislar dicha población de células inicial basándose en marcadores celulares específicos pueden usar la tecnología de clasificación de células activada por fluorescencia (FACS), también denominada citometría de flujo, o un sustrato sólido o insoluble al que están unidos anticuerpos o ligandos que interaccionan con los marcadores de superficie celular específicos. Por ejemplo, las células se pueden poner en contacto con un sustrato sólido (p.ej., columna de microesferas, matraces, partículas magnéticas) que contiene los anticuerpos, y se elimina cualquier célula sin unir. Cuando se usa un sustrato sólido que comprende microesferas magnéticas o paramagnéticas, las células unidas a las microesferas se pueden aislar fácilmente mediante un separador magnético.

En una realización, dicha población de células inicial se enriquece en células CD34+. Los métodos para enriquecer una población de células sanguíneas en células CD34+ incluyen kits comercializados por Miltenyi Biotec (kit de aislamiento directo de CD34+, Miltenyi Biotec, Bergisch, Gladbach, Alemania) o mediante Baxter (Isolex 3000).

La cantidad de sangre de cordón umbilical de un único parto a menudo es inadecuada para tratar a un adulto o niño mayor. Una ventaja del método de expansión mediante el uso del compuesto o la composición de la invención es que posibilita la producción de una cantidad suficiente de HSCs y/o HPCs a partir de solamente una unidad de sangre de cordón umbilical.

Por lo tanto, en una realización, la población de células inicial deriva de células de sangre de cordón umbilical neonatal que se han enriquecido en células CD34+. En una realización relacionada, dicha población de células inicial deriva de una o dos unidades de sangre de cordón umbilical.

5 En otra realización, la población de células inicial deriva de células de sangre periférica movilizada humana que se han enriquecido en células CD34+. En una realización relacionada, dicha población de células inicial deriva de células de sangre periférica movilizada humana aisladas de solamente un paciente.

Dicha población de células inicial puede contener preferiblemente al menos un 50% de células CD34+, en ciertas realizaciones, más de un 90% de células CD34+.

10 Las condiciones de cultivo de la población de células inicial para la expansión variarán dependiendo de la población de células inicial, el número final deseado de células, y la proporción final deseada de HSCs y/o HPCs.

15 En una realización, en particular, mediante el uso de una población de células inicial a partir de células de sangre de cordón umbilical enriquecidas en células CD34+, las condiciones de cultivo comprenden el uso de otros factores de expansión de células, como citocinas y factores de crecimiento, conocidos en general en la técnica para la expansión de HSC/HPC. Tales citocinas y factores de crecimiento pueden ser moléculas biológicas o pequeñas, e incluyen, sin limitación, IL-1, IL-3, IL-6, IL-11, G-CSF, GM-CSF, SCF, Flt3-L, trombopoyetina (TPO), eritropoyetina, y análogos de los mismos. Tal como se usa en la presente memoria, los "análogos" incluyen cualquier variante estructural de las citocinas y de los factores de crecimiento que tenga la actividad biológica de las formas que se dan de manera natural, lo que incluye, sin limitación, las variantes con una actividad biológica incrementada o disminuida en comparación con las formas que se dan de manera natural, o agonistas de receptores de citocinas tales como un anticuerpo agonista hacia el receptor de TPO (por ejemplo, sc(Fv)<sub>2</sub> de VB22B como se detalló en la publicación de patente WO 2007/145227, y similares). Las combinaciones de citocinas y factores de crecimiento se eligen para expandir HSCs y células progenitoras a la vez que se limita la producción de células diferenciadas de manera terminal. En una realización específica, se seleccionan una o más citocinas y factores de crecimiento del grupo que consiste en SCF, Flt3-L y TPO.

25 Se ha descrito la IL6 o interleucina-6 humana, también conocida como factor 2 estimulador de células B (Kishimoto, *Ann. review of 1 mm.* 23:1 2005), y está disponible comercialmente. Se ha descrito el SCF o factor de células madre humanas, también conocido como ligando de c-kit, factor de crecimiento de mastocitos o factor de Steel (Smith, M A et al., *ACTA Haematologica*, 105, 3:143, 2001) y está disponible comercialmente. El Flt3-L o ligando de FLT-3, también denominado FL, es un factor que se une al receptor flt3. Se ha descrito (Hannum C, *Nature* 368 (6472): 643-8) y está disponible comercialmente. Se ha descrito la TPO o trombopoyetina, también conocida como factor de crecimiento de megacariocitos (MGDF) o ligando de c-Mpl (Kaushansky K (2006). *N. Engl. J. Med.* 354 (19): 2034-45) y está disponible comercialmente.

30 En otra realización específica, se seleccionan una o más citocinas y factores de crecimiento del grupo que consiste en SCF, Flt3-L, TPO e IL6. En una realización específica adicional, se seleccionan una o más citocinas y factores de crecimiento del grupo que consiste en SCF, Flt3-L, TPO, IL6 e IL3.

35 Los componentes químicos y los componentes biológicos mencionados anteriormente se pueden usar no solamente añadiéndolos al medio, sino también inmovilizándolos sobre la superficie del sustrato o soporte usado para el cultivo, específicamente, disolviendo un componente a usar en un disolvente adecuado, revistiendo el sustrato o el soporte con la disolución resultante y después eliminando mediante lavado el exceso del componente. Tal componente a usar se puede añadir al sustrato o soporte revestido de manera preliminar con una sustancia que se une al componente.

40 La expansión de HSCs se puede llevar a cabo en un medio natural, un medio semisintético o un medio sintético desde el punto de vista de la composición, y puede ser un medio sólido, un medio semisólido o un medio líquido desde el punto de vista de la forma, y cualquier medio nutritivo usado para el cultivo de células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas, que se complementa con las mezclas de factores de expansión de células descritos anteriormente. Tal medio comprende en general sodio, potasio, calcio, magnesio, fósforo, cloro, aminoácidos, vitaminas, citocinas, hormonas, antibióticos, suero, ácidos grasos, sacáridos o similares. En el cultivo, se pueden incorporar otros componentes químicos o componentes biológicos por separado o en combinación, según lo requiera el caso. Tales componentes a incorporar en el medio pueden ser suero de ternero fetal, suero humano, suero de caballo, insulina, transferrina, lactoferrina, colesterol, etanolamina, selenito sódico, monotioglicerol, 2-mercaptoetanol, albúmina de suero bovino, piruvato sódico, polietileno glicol, diversas vitaminas, diversos aminoácidos, agar, agarosa, colágeno, metilcelulosa, diversas citocinas, diversos factores de crecimiento, o similares. Los ejemplos de tal medio basal adecuado para un método de expansión de HSCs incluyen, sin limitación, el medio de expansión sin suero (SFEM) StemSpan™ (StemCell Technologies, Vancouver, Canadá), medio definido H3000 StemSpan (StemCell Technologies, Vancouver, Canadá), CellGro™, SCGM (CellGenix, Freiburg, Alemania), StemPro™-34 SFM (Invitrogen), medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM), mezcla nutritiva de Ham H12, mezcla F12, medio 5A de McCoy, medio esencial mínimo de Eagle (EMEM), medio αMEM (medio esencial mínimo de Eagle modificado alfa), medio RPMI1640, medio de Dulbecco modificado por Iscove (IMDM), StemPro34 (Invitrogen), X-VIVO 10 (Cambrex), X-VIVO 15 (Cambrex) y Stemline II (Sigma-Aldrich).

En una realización, el compuesto o la composición de la invención se administra durante el método de expansión de dicha población de células inicial a una concentración adecuada para la expansión de HSCs y/o HPCs. En una realización específica, dicho compuesto o composición se administra a una concentración comprendida entre 1 y 3000 nmol, o por ejemplo entre 1 y 100 nmol.

- 5 En una realización específica en la que la población de células inicial consiste básicamente en células enriquecidas en CD34+ a partir de una o dos unidades de sangre de cordón umbilical, o a partir de células de SP movilizadas o a partir de médula ósea recogida, las células se cultivan en condiciones para la expansión de HSC y/o HPC, por ejemplo entre 2 y 21 días y/o hasta que se obtiene la expansión proporcional indicada y las poblaciones celulares características. En una realización específica, las células se cultivan *ex vivo* en condiciones para la expansión de HSCs y/o HPCs durante como máximo 21 días, 12 días, 10 días o 7 días.

La población de células se puede lavar después para eliminar el compuesto o la composición de la invención y/o cualquier otro componente del cultivo celular, y resuspenderla en un medio adecuado de suspensión de células para el uso a corto plazo o en un medio de almacenamiento a largo plazo, por ejemplo un medio adecuado para la criopreservación.

- 15 Las HSCs y/o HPCs se pueden cultivar en un recipiente de cultivo usado en general para el cultivo de células animales tal como una placa Petri, un matraz, una bolsa de plástico, una bolsa de Teflon™, opcionalmente después del revestimiento preliminar con una matriz extracelular o una molécula de adhesión celular. El material para tal revestimiento puede ser colágenos I a XIX, fibronectina, vitronectina, lamininas 1 a 12, nitrógeno, tenascina, trombospondina, factor de von Willebrand, osteoponina, fibrinógeno, diversas elastinas, diversos proteoglicanos, diversas cadherinas, desmocoleína, desmogleína, diversas integrinas, E-selectina, P-selectina, L-selectina, superfamilia de inmunoglobulinas, Matrigel, poli-D-lisina, poli-L-lisina, quitina, quitosano, Sepharose, gel de ácido alginico, hidrogel  
20 o un fragmento de los mismos. Tal material de revestimiento puede ser un material recombinante que tenga una secuencia de aminoácidos modificada de manera artificial. Las células madre hematopoyéticas y/o las células progenitoras hematopoyéticas se pueden cultivar usando un biorreactor que puede controlar mecánicamente la composición del medio, el pH y similares, y obtener un cultivo de alta densidad (Schwartz R M, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 88:6760, 1991; Koller M R, *Bone Marrow Transplant*, 21:653, 1998; Koller, M R, *Blood*, 82: 378, 1993; Astori G, *Bone Marrow Transplant*, 35: 1101, 2005).

- Se describe además una población de células con HSCs y/o HPCs expandidas, obtenible u obtenida mediante el método de expansión descrito anteriormente. En una realización específica, tal población de células se resuspende en un medio farmacéuticamente aceptable adecuado para la administración a un hospedador mamífero, y de ese modo se proporciona una composición terapéutica.

Se describe además la población de células con HSCs y/o HPCs expandidas o su composición para el uso en el trasplante alogénico o autólogo de células madre en un sujeto mamífero.

- 35 El sujeto mencionado en la presente memoria, por ejemplo, es un donante de médula ósea o un individuo que tiene o que corre el riesgo de tener niveles disminuidos o limitados de células sanguíneas. Opcionalmente, el sujeto es un donante de médula ósea antes de la recogida de la médula ósea, o un donante de médula ósea después de la recogida de la médula ósea. El sujeto es opcionalmente un receptor de un trasplante de médula ósea. Los métodos descritos en la presente memoria son especialmente útiles en los sujetos que tienen una reserva limitada de médula ósea, tales como sujetos ancianos o sujetos expuestos previamente a un tratamiento de disminución inmunitaria o tratamiento mieloablativo tal como quimioterapia, p.ej., para tratar la leucemia o los linfomas. El sujeto, opcionalmente, tiene un nivel disminuido de células sanguíneas o corre el riesgo de desarrollar un nivel disminuido de células sanguíneas en comparación con un nivel de células sanguíneas de control. Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "nivel de células sanguíneas de control" se refiere a un nivel medio de células sanguíneas en un sujeto antes o sustancialmente sin un evento que cambia los niveles de las células sanguíneas en el sujeto. Un evento que cambia los niveles de las células sanguíneas en un sujeto incluye, por ejemplo, anemia, traumatismo, quimioterapia, trasplante de médula ósea y radioterapia. Por ejemplo, el sujeto tiene anemia o pérdida de sangre debida, por ejemplo, a un traumatismo.

El trasplante puede ser una composición que contiene una disolución tampón, un antibiótico, un compuesto farmacéutico además de las HSCs y/o HPCs expandidas mediante el método de la presente invención.

- 50 La población de HSCs y/o HPCs expandidas o la composición que comprende la población de células con HSCs y/o HPCs expandidas se administra al sujeto, por ejemplo, antes, al mismo tiempo, o después de la quimioterapia, radioterapia o trasplante de médula ósea. El sujeto tiene opcionalmente una disminución de la médula ósea relacionada, por ejemplo, con un síndrome congénito, genético o adquirido caracterizado por la pérdida de médula ósea o una médula ósea reducida. Por tanto, el sujeto es opcionalmente un sujeto que necesita la hematopoyesis. Opcionalmente, el sujeto es un donante de médula ósea o es un sujeto que tiene o que corre el riesgo de tener una médula ósea disminuida.

La manipulación de células madre hematopoyéticas es útil como tratamiento suplementario para la quimioterapia o la radioterapia. Por ejemplo, las HSCs se localizan en la sangre periférica y después se aíslan de un sujeto que se

someterá a quimioterapia, y después de la terapia las células se reinyectan. Por tanto, el sujeto es un sujeto que se somete o que se espera que se someta un tratamiento de disminución de células inmunitarias tal como quimioterapia, radioterapia o que sirve como donante para un trasplante de médula ósea. La médula ósea es uno de los tejidos más prolíficos del cuerpo, y por tanto a menudo es el órgano que se daña inicialmente por los fármacos de la quimioterapia y por la radiación. El resultado es que se destruye rápidamente la producción de células sanguíneas durante la quimioterapia o el tratamiento con radiación, y se debe finalizar la quimioterapia o la radiación para permitir que el sistema hematopoyético reponga el suministro de células sanguíneas antes de volver a tratar al paciente con la quimioterapia. Por lo tanto, como se describe en la presente memoria, las HSCs, HPCs o células sanguíneas producidas mediante los métodos descritos en la presente memoria se administran opcionalmente a tales sujetos que necesitan células sanguíneas adicionales.

Se describen HSCs y/o HPCs expandidas mediante un compuesto o una composición de la invención como se describió anteriormente en combinación con un compuesto terapéutico capaz de incrementar la proliferación de HSCs y/o HPCs *in vivo*, *in vitro*, o *ex vivo* (por ejemplo, una molécula pequeña, un anticuerpo, o similares) y opcionalmente al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Un compuesto terapéutico capaz de incrementar la proliferación de HSCs y/o HPCs significa, sin limitarse a ello, un anticuerpo agonista hacia el receptor de TPO (por ejemplo, sc(Fv)<sub>2</sub> de VB22B 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 una molécula mimética 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 estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF); factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF); una prostaglandina o un agonista de un receptor de prostaglandinas (por ejemplo, agonista del receptor 1 de prostaglandina E2 (EP-1), agonista del receptor 2 de prostaglandina E2 (EP-2), agonista del receptor 3 de prostaglandina E2 (EP-3) y agonista del receptor 4 de prostaglandina E2 (EP-4), como se detalla en la publicación de patente WO/2008/073748); tetraetilpentamina (TEPA); ligandos de Notch (Delta-1); y/o un agonista de WNT. Además, el cultivo de células madre con células madre mesenquimatosas (MSCs) previene la enfermedad del injerto contra el huésped (GvHD) y puede ayudar en la expansión de las células madre.

"Farmacéuticamente aceptable" significa un material que no es indeseable biológicamente o de otra manera, es decir, el material se puede administrar a un sujeto o célula sin que provoque efectos biológicos indeseables o sin que interaccione de una manera perjudicial con los otros componentes de la composición farmacéutica en la que está contenido. El vehículo o excipiente se selecciona para minimizar la degradación del ingrediente activo y para minimizar los efectos secundarios adversos en el sujeto o célula.

Las composiciones se formulan de cualquier manera convencional para el uso en los métodos descritos en la presente memoria. En las realizaciones, la composición según la invención comprende un compuesto como se define en la presente memoria. En otras realizaciones, la composición descrita comprende una población de HSCs y/o HPCs expandida mediante el uso de un compuesto como se define en la presente memoria. La composición según la invención puede comprender además un vehículo farmacéuticamente aceptable. La administración de la composición es por medio de cualquier vía que una persona de experiencia habitual sepa que es eficaz. Por ejemplo, la composición se administra de manera oral, parenteral (p.ej., intravenosa), mediante inyección intramuscular, mediante inyección intraperitoneal, de manera transdérmica, extracorpórea, intranasal o tópica.

El método preferido de administración es la infusión intravenosa. El número de células transfundidas tendrá en cuenta factores tales como el sexo, la edad, el peso, los tipos de enfermedad o trastorno, la etapa del trastorno, el porcentaje de células deseadas en la población de células y la cantidad de células necesarias para producir un beneficio terapéutico. En una realización particular, la composición se administra mediante infusión intravenosa y comprende al menos  $\geq 0,3 \times 10^5$  CD34<sup>+</sup>/kg o  $> 2 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> para la sangre de cordón umbilical y  $2,5 \times 10^5$  CD34<sup>+</sup>/kg o más para la médula ósea o las células de sangre periférica movilizada. En una realización específica, las células infundidas derivan todas de células de sangre de cordón umbilical expandidas de un único parto.

Las HSCs y/o HPCs expandidas se pueden infundir mediante goteo, por ejemplo, en el caso del tratamiento de la leucemia, en pacientes pretratados con un fármaco antineoplásico, irradiación de cuerpo completo o un fármaco inmunosupresor para la erradicación de las células cancerosas o para la facilitación del injerto de las células del donante. La persona a cargo selecciona de manera adecuada la enfermedad a tratar, el pretratamiento y el método de trasplante de células. El injerto de las HSCs y/o HPCs así trasplantadas en el receptor, la recuperación de la hematopoyesis, la presencia de efectos secundarios del trasplante y el efecto terapéutico del trasplante se pueden juzgar mediante un ensayo habitual usado en la terapia de trasplantes.

Como se describió anteriormente, la presente invención hace posible expandir HSCs y/o HPCs y llevar a cabo la terapia de trasplantes con seguridad y fácilmente en un corto plazo usando las HSCs y/o HPCs expandidas.

También se describe en la presente memoria un kit que comprende uno o más recipientes rellenos con uno o más de los ingredientes descritos en la presente memoria. Tales kits comprenden opcionalmente disoluciones y tampones según se necesiten o se deseen. El kit incluye opcionalmente una población expandida de células madre producidas mediante los métodos descritos anteriormente, o puede comprender recipientes o composiciones para producir una

5 población expandida de HSCs y/o HPCs. En particular, se describe un kit para expandir *ex vivo* células madre hematopoyéticas, que comprende un compuesto de la invención como se define en la presente memoria e instrucciones para el uso de tal compuesto en un método para la expansión de HSCs y/o HPCs y, opcionalmente, uno o más factores de expansión de células, o medios para el crecimiento celular, en particular medios para el crecimiento de HSCs y/o HPCs como se describió anteriormente. El kit puede comprender además anticuerpos para monitorizar la producción de las células, tales como anticuerpos anti-CD34, anti-CD38 y/o anti-CD45RA. En una realización específica, tal kit incluye además uno o más factores de expansión de células seleccionados del grupo que consiste en IL6, FLT3-L, SCF y TPO. Opcionalmente, las instrucciones para el uso están asociadas a tal(es) envase(s) o kit(s).

10 También se describe un kit para proporcionar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención para incrementar las HSCs y/o HPCs en un sujeto, que comprende una o más dosis del compuesto para el uso a lo largo de un periodo de tiempo, en el que el número total de dosis del compuesto de la invención en el kit es igual a la cantidad eficaz suficiente para incrementar las HSCs y/o HPCs en un sujeto. El periodo de tiempo es de alrededor de uno a varios días o semanas o meses. Por tanto, el periodo de tiempo es de al menos alrededor de 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 20, 21, 30 o 60 días o más, o cualquier número de días entre uno y 180.

### 15 Ensayos Biológicos

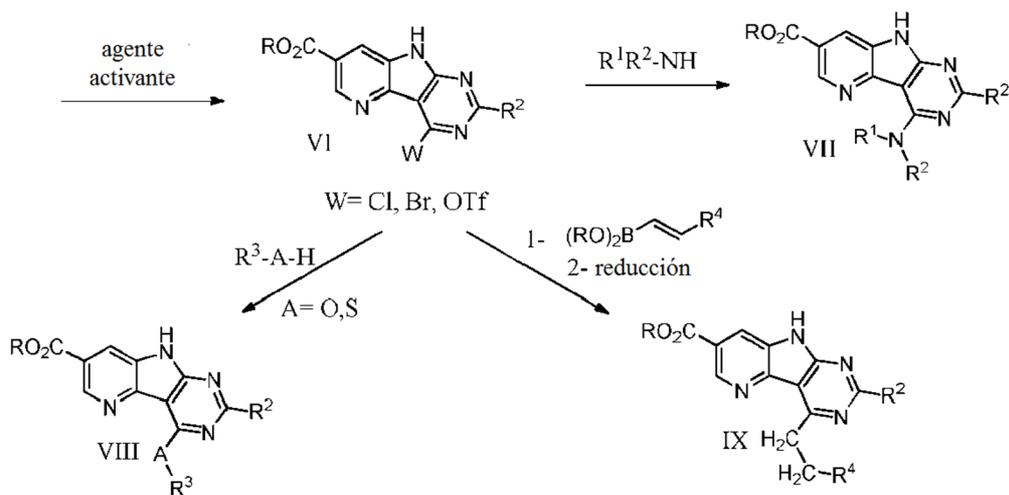
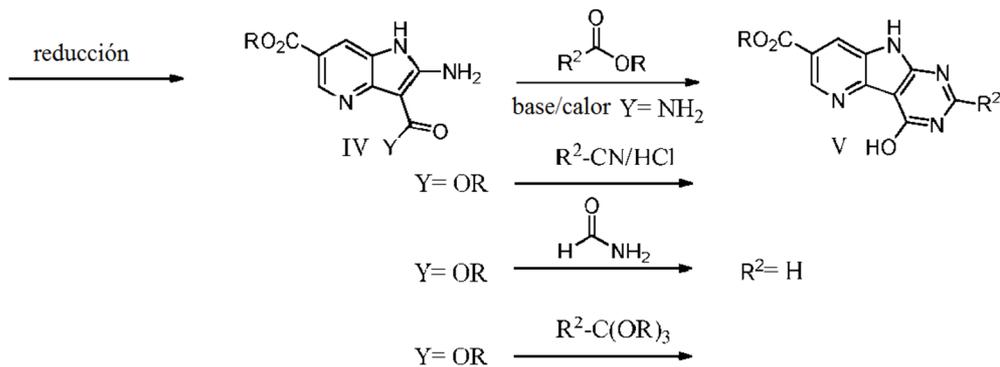
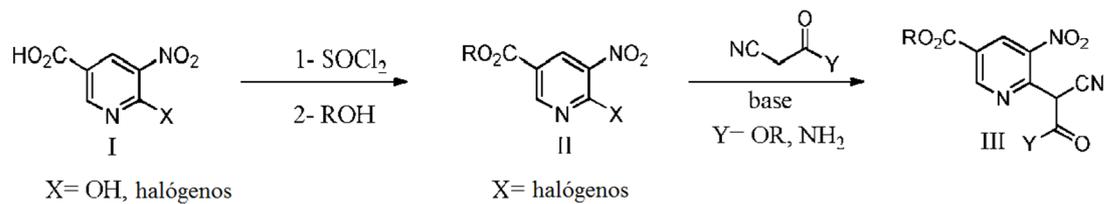
Ensayo de cribado: los ensayos de cribado se llevaron a cabo como se describe en la solicitud de patente previa de los inventores, documento WO 2013/110198.

20 Se usaron los siguientes ensayos biológicos para estudiar el efecto de los compuestos de la invención en la expansión de células madre hematopoyéticas. Los resultados se ilustran en las Figuras 1 a 6. Medio de cultivo: El medio de cultivo usado consistió en un medio exento de suero complementado con las siguientes citocinas recombinantes: interleucina-6, trombopoyetina, ligando de Flt-3, y factor de células madre, cada uno a una concentración final de 100 ng/ml, en presencia de vehículo (DMSO), control positivo (SR1), o un compuesto de la invención o una combinación de compuestos. Cultivo celular: la pureza de las células CD34+ de las recogidas iniciales fue mayor del 90%, tal como se determinó mediante citometría de flujo. La subpoblación CD34+CD45RA- alcanzó niveles de pureza mayores del 70%. Las células se colocaron en placas a 40.000 células/ml y se incubaron durante 7 a 12 días a 37 °C con un 5% de CO<sub>2</sub>. Para los cultivos a largo plazo, se colocaron en placas 200.000 células CD34+/ml de SP movilizada con medios exentos de suero complementados con interleucina-6, trombopoyetina, ligando de Flt3, y factor de células madre, cada uno a una concentración final de 100 ng/ml, en presencia de vehículo (DMSO), control positivo, o un compuesto de la invención a 500 nM.

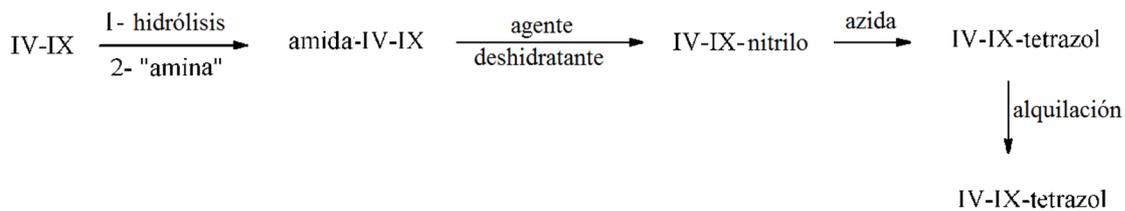
### 30 METODOLOGÍA SINTÉTICA DE LOS COMPUESTOS DE PIRIDOPIRROLO PIRIMIDINILO

La metodología sintética resumida a continuación se refiere a las realizaciones de la invención. Como entenderá una persona experta, se puede llevar a cabo una metodología sintética similar, con variaciones que son evidentes para tal persona.

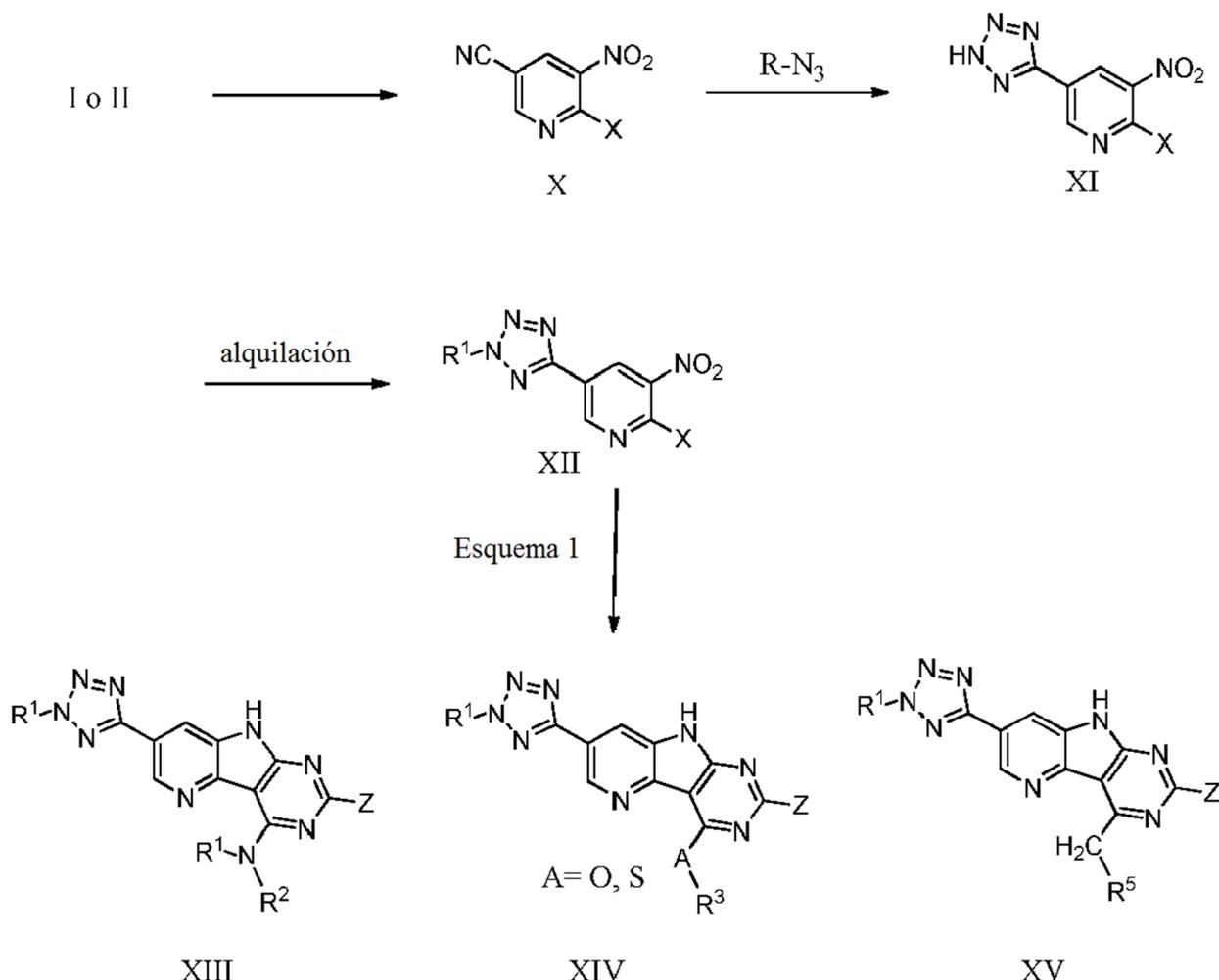
Esquema 1



Esquema 2



Esquema 3



Esquema 1: Partiendo de ácido 6-hidroxi-5-nitronicotínico, el OH se convierte en el haluro con un agente activante tal como SOCl<sub>2</sub> y el ácido carboxílico en forma de haluro de acilo que puede reaccionar después con un alcohol para formar un éster (II). El éster también se podría preparar en la primera etapa por medio de numerosas maneras para preparar un éster, tales como la esterificación de Fisher. El desplazamiento del haluro (o mesilato, por ejemplo, si se seleccionó el OH) mediante el anión de 2-cianoacetamida generado mediante una base tal como NaH, MeONa o t-butóxido potásico proporciona el Intermedio III. Se podría aplicar el mismo procedimiento con un cianoacetato, tal como un cianoacetato de alquilo. La reducción del grupo nitro seguido de ciclación se puede llevar a cabo con diversos metales tales como hierro/cloruro de amonio en un disolvente polar tal como dimetil formamida y calor, con zinc/ácido acético y calor, dicloruro de estaño o paladio, por nombrar algunos. Esta reducción-ciclación formó el Intermedio IV, que se puede convertir en el Intermedio V (cuando Y=NH<sub>2</sub>) calentando con un éster en un disolvente polar tal como metanol y N-metil pirrolidina a temperatura elevada (80-140 °C) con una base tal como metóxido sódico. Cuando Y=OR, el intermedio se puede tratar con un derivado de cianuro con HCl, seguido de condiciones básicas tales como carbonato potásico y metóxido sódico. De manera alternativa, IV (Y=OR) se puede convertir con un derivado de ortoformiato o con formamida calentando (80-200 °C) hasta el Intermedio V. La conversión del fenol (o la amida isomérica) en un grupo saliente tal como triflato, cloruro o bromuro (VI) se puede realizar con anhídrido triflico con una base tal como trietilamina en un disolvente inerte tal como diclorometano o mediante halogenación con reactivos tales como oxiclورو (o bromuro) de fósforo. El Intermedio VI se puede calentar (60-160 °C) con una amina (con o sin una base tal como trietilamina) para proporcionar el compuesto VII. El Intermedio VIII se podría obtener calentando (80-160 °C) el Intermedio VI con un exceso (5-25 eq.) del alcohol deseado, seguido de tratamiento con un alcóxido (23-140 °C) tal como metanol para recuperar el éster en la posición 7. De forma similar, una mezcla de Intermedio VI con un tiolato adecuado generado a partir de un hidruro tal como NaH o una base tal como metóxido sódico o un carbonato o a partir de la desprotección de un grupo sililo con una fuente de fluoruro en DMF (N-metil pirrolidina) proporcionó el Intermedio VIII deseado. Un boronato de vinilo adecuado (preparado normalmente a partir de un alquino y un dialcoxiborano) y el Intermedio VI en presencia de un catalizador metálico tal como paladio (p.ej. PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CuI-Et<sub>3</sub>N) en un disolvente tal como dimetil formamida con calor (30-140 °C) proporcionó el alqueno correspondiente. Este

alqueno se podría reducir de muchas maneras, tal como hidrógeno con paladio sobre carbono para proporcionar el compuesto IX.

5 Esquema 2: El éster en la posición 7 se podría convertir en la amida directamente calentando una disolución de amina en un alcohol a temperatura elevada o en dos etapas primero mediante la hidrólisis del éster, seguido de la formación de la amida según procedimientos habituales. El nitrilo correspondiente se podría obtener mediante la deshidratación de la amida previa con cloruro de tionilo o anhídrido trifluoroacético, por ejemplo. El tetrazol intermedio se podría obtener calentando el nitrilo previo con trimetilsililo o azida de tributilestaño en tolueno caliente. La alquilación se podría llevar a cabo con un haluro de alquilo con una base tal como carbonato potásico en un disolvente inerte tal como acetonitrilo, y se conocen muchas maneras para llevar a cabo este tipo de transformación.

10 Esquema 3: Según el Esquema 2, los Intermedios I o II se podrían convertir en el nitrilo X, después en el Intermedio XI con una azida y finalmente en el Intermedio XII tras la alquilación. Los compuestos XIII-XV finales se podrían obtener siguiendo el Esquema 1.

Las secuencias de los esquemas se podrían intercambiar en función de la disponibilidad de algunos materiales de partida o mediante el tipo de funcionalidades en los intermedios.

## 15 Ejemplos

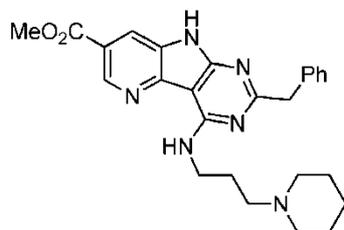
### General

20 El tiempo de retención de HPLC informado es para la HPLC de fase inversa (Agilent, serie 1200) mediante el uso de las siguientes condiciones: Disolvente A: MeOH:H<sub>2</sub>O:TFA (5:95:0,05); Disolvente B: MeOH:H<sub>2</sub>O:TFA (95:5:0,05); flujo: 3,0 mL/min; gradiente 0 al 100% de B en 2,0 minutos; columna: Zorbax C18, 3,5 micras, 4,6 x 30 mm; longitud de onda 220 nm.

Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro 6210 G1969A LC/MSD TOF de Agilent Technologies o en un modelo Quadrupole LC/MS G6120B de Agilent Technologies mediante el uso de las siguientes condiciones de LC: Disolvente A: AcCN:H<sub>2</sub>O:HCOOH (5:95:0,05); Disolvente B: AcCN:H<sub>2</sub>O:HCOOH (95:5:0,05); gradiente 0 al 100% de B en 2,0 minutos; flujo: 0,3 mL / min; columna: Zorbax C18, 3,5 micras, 2,1 x 30 mm; longitud de onda 220 nm.

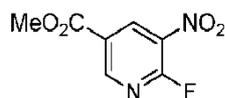
## 25 Procedimientos experimentales

### Ejemplo 1



2-bencil-4-((3-(piperidin-1-il)propil)amino)-9H-pirido[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de metilo

### Intermedio 1A

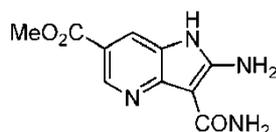


30

6-fluoro-5-nitronicotinato de metilo

35 Una mezcla de ácido 6-hidroxi-5-nitronicotínico (5,00 g, 27,2 mmol), SOCl<sub>2</sub> (29,7 ml, 407 mmol) y DMF (0,315 ml, 4,07 mmol) se sometió a reflujo durante la noche. Los componentes volátiles se eliminaron y el residuo se resuspendió en DCM. La eliminación del disolvente a presión reducida eliminó las últimas trazas de reactivo. El residuo se diluyó en DCM (50 mL), se llevó a -40 °C bajo N<sub>2</sub> y se añadió lentamente MeOH (54,4 mmol). La disolución se llevó a t.a. y 1 h más tarde se eliminó el disolvente para proporcionar 5,2 g (88%) del éster bruto. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 4,03 (s, 3 H) 8,77 (d, J=1,9 Hz, 1 H) 9,18 (d, J=2,3 Hz, 1 H).

### Intermedio 1B

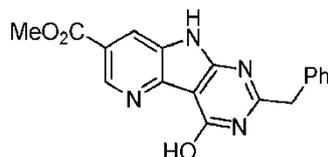


2-amino-3-carbamoil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina-6-carboxilato de metilo

Se añadió NaH (0,776 g, 19,39 mmol, 60% en peso) a una disolución a 5 °C de 2-cianoacetamida (0,815 g, 9,70 mmol) en DMF (12 ml). La mezcla se llevó a t.a. durante 15 min y después de vuelta a 5 °C. Se añadió 6-cloro-5-nitronicotinato de metilo (2,00 g, 9,23 mmol) en THF (6 ml) lentamente a la disolución previa y después se llevó a t.a. Después de 3 h de agitación, la disolución se enfrió a 5 °C y se paró con 24 ml de agua, seguido 10 min más tarde de HCl conc. (0,81 ml, 9,7 mmol). El sólido obtenido se filtró y se secó durante la noche a vacío para proporcionar 0,80 g de 6-(2-amino-1-ciano-2-oxoetil)-5-nitronicotinato de metilo. LCMS *m/z* 263,2 (M-H); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,95 (s, 3 H) 5,99 (s, 1 H) 7,81 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H) 8,86 (d, *J*= 2,0 Hz, 1 H) 9,38 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H) con algo del regioisómero (Z)-6-(2-amino-1-ciano-2-oxoetilideno)-5-nitro-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo.

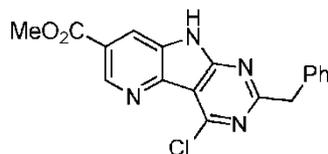
Una mezcla de hierro (1,522 g, 27,3 mmol) y cloruro de amonio saturado (0,348 g, 7,57 mmol) en DMF (9 ml) se llevó a 85 °C, y se añadió gota a gota 6-(2-amino-1-ciano-2-oxoetil)-5-nitronicotinato de metilo (0,800 g, 3,03 mmol) en DMF (6 ml). Después de 4 h de agitación, la mezcla se diluyó con más DMF (6 ml), se filtró caliente y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación en un aparato ISCO mediante el uso de una columna RediSep con DCM-MeOH (0-20%) proporcionó 290 mg del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,84 (s, 3 H) 7,04 (s ancho, 1 H) 7,40 (s ancho, 2 H) 7,80 (s ancho, 1 H) 7,83 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H) 8,67 (d, *J*=1,6 Hz, 1 H) 10,90 (s ancho, 1 H).

## Intermedio 1C

2-bencil-4-hidroxi-9*H*-pirido[2',3':4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-carboxilato de metilo

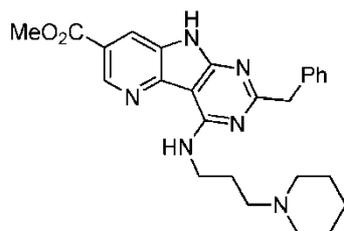
Una mezcla de 2-amino-3-carbamoil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina-6-carboxilato de metilo (0,100 g, 0,42 mmol), metóxido sódico (0,248 ml, 1,71 mmol) y 2-fenilacetato de metilo (0,280 g, 1,70 mmol) en MeOH (1,3 ml) se calentó en un aparato de microondas durante 80 min. La disolución se enfrió a t.a. y se paró con ácido acético (0,100 ml, 1,75 mmol). El sólido obtenido se filtró y se lavó con un mínimo de metanol, y se secó a vacío para proporcionar 0,095 g del compuesto del título; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,89 (s, 3 H) 4,04 (s, 2 H) 7,23 - 7,29 (m, 1 H) 7,34 (t, *J*=7,4 Hz, 2 H) 7,39 (d, *J*=7,8 Hz, 2 H) 8,17 (d, *J*=1,9 Hz, 1 H) 8,98 (d, *J*=1,9 Hz, 1 H) 12,59 (s ancho, 2 H); LCMS *m/z* 333,2 (M-H).

## Intermedio 1D

2-bencil-4-cloro-9*H*-pirido[2',3':4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-carboxilato de metilo

Una mezcla del Intermedio 1C (0,092 g; 0,27 mmol) en POCl<sub>3</sub> (2,0 ml) y dioxano (2,0 ml) se calentó a 90 °C durante 2,5 h. Después el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre EA y NaHCO<sub>3</sub> (sol.). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar 0,096 g del intermedio 2-bencil-4-cloro-9*H*-pirido[2',3':4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-carboxilato de metilo, que se usó directamente para la siguiente etapa.

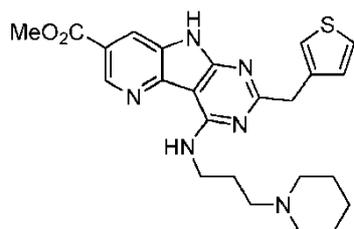
## Intermedio 1E

2-bencil-4-((3-(piperidin-1-il)propil)amino)-9*H*-pirido[2',3':4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-carboxilato de metilo

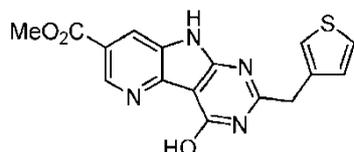
El intermedio 1D se calentó con 3-(piperidin-1-il)propan-1-amina (0,047 ml, 0,28 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,020 ml, 0,14 mmol) en un aparato de microondas durante 40 min a 140 °C. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó con

una HPLC preparativa mediante el uso de una columna Zorbax SB-C18 de 21,2 x 150 mm con agua (0,05% de TFA)-MeOH (0,05% de TFA) del 30 al 100%. Se combinaron las fracciones deseadas y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo obtenido se liofilizó para proporcionar 16 mg del compuesto del título en forma de la sal de TFA. Los picos característicos son:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,19 - 1,42 (m, 1 H) 1,51 - 1,72 (m, 3 H) 1,79 (d,  $J=14,9$  Hz, 2 H) 1,98 - 2,08 (m, 2 H) 2,80 (q,  $J=11,7$  Hz, 2 H) 3,03 - 3,11 (m, 2 H) 3,72 (q,  $J=6,3$  Hz, 2 H) 3,92 (s, 3 H) 4,09 (s, 2 H) 7,21 (t,  $J=7,4$  Hz, 1 H) 7,30 (t,  $J=7,6$  Hz, 2 H) 7,38 (d,  $J=7,2$  Hz, 2H) 7,62 (t,  $J=6,2$  Hz, 1 H) 8,21 (d,  $J=1,5$  Hz, 1 H) 8,91 (s ancho, 1 H) 9,01 (d,  $J=1,6$  Hz, 1 H) 12,30 (s, 1 H); HRMS  $m/z$  459,2531 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo 2



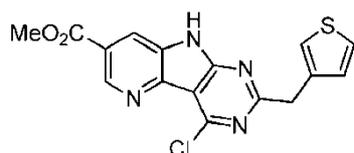
- 10 4-((3-(piperidin-1-yl)propil)amino)-2-(tiofen-3-ilmetil)-9H-pirido[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de metilo  
Intermedio 2A



## 4-hidroxi-2-(tiofen-3-ilmetil)-9H-pirido[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de metilo

- 15 Partiendo de 2-(tiofen-3-il)acetato de etilo (0,257 ml, 1,71 mmol) se obtuvo el Intermedio 2A (0,108 g) según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1C.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3,90 (s, 3 H) 4,04 (s, 2 H) 7,13 (dd,  $J=4,9$ , 1,4 Hz, 1 H) 7,40 (d,  $J=1,9$  Hz, 1 H) 7,50 (dd,  $J=4,9$ , 2,9 Hz, 1 H) 8,18 (d,  $J=1,9$  Hz, 1 H) 8,99 (d,  $J=1,9$  Hz, 1 H) 12,53 (s ancho, 2 H) 12,53 - 12,53 (m, 1 H); LCMS  $m/z$  341,2 (M + H) $^+$ .

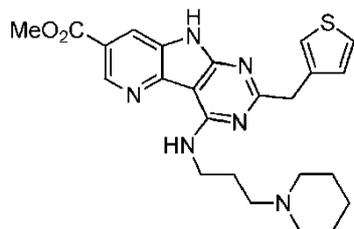
## Intermedio 2B



- 20 4-cloro-2-(tiofen-3-ilmetil)-9H-pirido[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de metilo

Partiendo del Intermedio 2A, se obtuvo el compuesto del título según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1D. LCMS  $m/z$  359,0 (M + H) $^+$ .

## Intermedio 2C

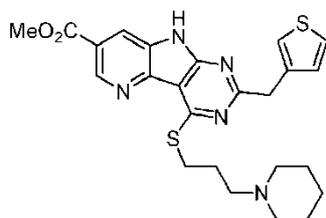


- 25 4-((3-(piperidin-1-yl)propil)amino)-2-(tiofen-3-ilmetil)-9H-pirido[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de metilo

Partiendo del Intermedio 2B, se obtuvo el compuesto del título según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 en forma de la sal de TFA.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,29 - 1,42 (m, 1 H) 1,51 - 1,72 (m, 3 H) 1,74 - 1,84 (m, 2 H) 1,97 - 2,10 (m, 2 H) 2,83 (q,  $J=12,1$  Hz, 2 H) 3,04 - 3,13 (m, 2 H) 3,73 (q,  $J=6,3$  Hz, 2 H) 3,92 (s, 3 H) 4,10 (s, 2 H) 7,14 (dd,  $J=4,7$ , 1,2 Hz, 1 H) 7,31 (d,  $J=1,9$  Hz, 1 H) 7,46 (dd,  $J=4,9$ , 2,9 Hz, 1 H) 7,62 (t,  $J=5,8$  Hz, 1 H) 8,22 (d,  $J=1,5$  Hz, 1 H) 8,91 (s ancho, 1 H) 9,01 (d,  $J=1,5$  Hz, 1 H) 12,29 (s, 1 H); HRMS  $m/z$  465,2064 (M+H) $^+$ .

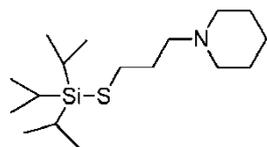
30

## Ejemplo 3



4-((3-(piperidin-1-yl)propil)tio)-2-(tiofen-3-ilmetil)-9H-pirido[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de metilo

## Intermedio 3A



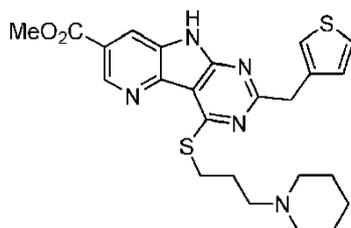
5

1-(3-((triisopropilsilil)tio)propil)piperidina

A una mezcla de 1-(3-cloropropil)piperidina.HCl (0,500 g, 2,52 mmol) en THF (14,8 ml, 18 mmol) bajo N<sub>2</sub> se le añadió triisopropilsilanotiol (1,09 ml, 5,0 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (0,093 g, 0,25 mmol). Después se añadió por partes NaH (0,252 g, 6,3 mmol; 60% en peso) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 19 h. La reacción se enfrió a t.a., se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 15 mL). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (2 x 15 ml) y después con salmuera (15 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación en un aparato ISCO mediante el uso de una columna RediSep (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH) del 20 al 100% proporcionó 0,71 g del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,06 (d, J=7,0 Hz, 18 H) 1,14 - 1,29 (m, 3 H) 1,36 (m, J=5,1 Hz, 2 H) 1,46 (quin, J=5,4 Hz, 4 H) 1,65 (quin, J=7,0 Hz, 2 H) 2,29 (m, J=6,7 Hz, 6 H) 2,53 (t, J=7,3 Hz, 2 H).

15

## Intermedio 3B

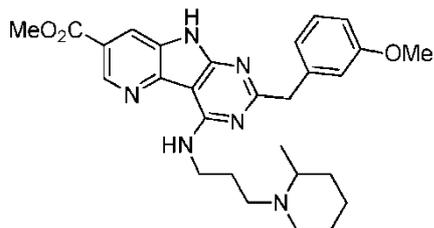


4-((3-(piperidin-1-yl)propil)tio)-2-(tiofen-3-ilmetil)-9H-pirido[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de metilo

Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,223 ml, 0,22 mmol) a una disolución de Intermedio 2B (0,040 g, 0,11 mmol) e Intermedio 3A (0,074 g, 0,23 mmol) en N-metil pirrolidina (0,5 ml), y se calentó a 35 °C durante la noche. La mezcla de reacción se purificó directamente con una HPLC preparativa. Se combinaron las fracciones deseadas y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo obtenido se liofilizó para proporcionar 10 mg del compuesto del título en forma de la sal de TFA. Los picos característicos son: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,29 - 1,42 (m, 1 H) 1,51 - 1,72 (m, 3 H) 1,74 - 1,84 (m, 2 H) 1,97 - 2,10 (m, 2 H) 2,83 (q, J=12,1 Hz, 2 H) 3,04 - 3,13 (m, 2 H) 3,73 (q, J=6,3 Hz, 2 H) 3,92 (s, 3 H) 4,10 (s, 2 H) 7,14 (dd, J=4,7, 1,2 Hz, 1 H) 7,31 (d, J=1,9 Hz, 1 H) 7,46 (dd, J=4,9, 2,9 Hz, 1 H) 7,62 (t, J=5,8 Hz, 1 H) 8,22 (d, J=1,6 Hz, 1 H) 8,91 (s ancho, 1 H) 9,01 (d, J=1,6 Hz, 1 H) 12,29 (s, 1 H). HRMS m/z 482,1683 (M+H)<sup>+</sup>.

25

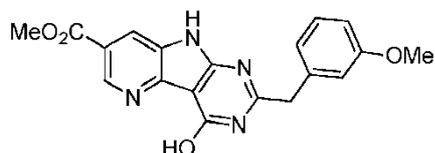
## Ejemplo 4



30

2-(3-metoxibencil)-4-((3-(2-metilpiperidin-1-yl)propil)amino)-9H-pirido[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de metilo

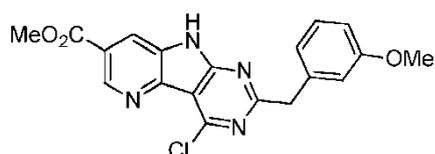
## Intermedio 4A



## 4-hidroxi-2-(3-metoxibencil)-9H-pirido[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de metilo

- 5 Siguiendo el procedimiento para la preparación del Intermedio 1C, 2-(3-metoxifenil)acetato de metilo (0,246 g, 1,36 mmol) proporcionó 0,062 g del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,74 (s, 3 H) 3,90 (s, 3 H) 3,99 (s, 2 H) 6,83 (d, *J*=7,04 Hz, 1 H) 6,91 - 7,03 (m, 3 H) 7,25 (t, *J*=7,8 Hz, 1H) 8,17 (s, 1 H) 8,97 (s, 1 H) 12,37 (s ancho, 2 H);

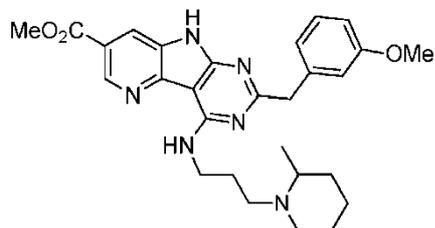
## Intermedio 4B



- 10 4-cloro-2-(3-metoxibencil)-9H-pirido[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de metilo

El intermedio 4A (0,062 g, 0,17 mmol) en POCl<sub>3</sub> (2,0 ml) se calentó 1 h a 100 °C. La mezcla se enfrió a t.a. y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se repartió entre EA y NaHCO<sub>3</sub> (sol.) y la fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar 0,027 g de 4B bruto; LCMS *m/z* 383,2 (M + H)<sup>+</sup>.

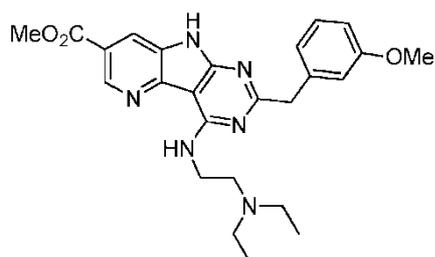
- 15 Intermedio 4C



## 2-(3-metoxibencil)-4-((3-(2-metilpiperidin-1-il)propil)amino)-9H-pirido[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de metilo

- 20 Una mezcla del intermedio 4B (0,060 g, 0,15 mmol), 3-(2-metilpiperidin-1-il)propan-1-amina (0,073 g, 0,47 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,044 ml, 0,31 mmol) en metanol (0,7 ml) se calentó a 140 °C durante 45 min en un aparato de microondas. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó en un aparato ISCO con una columna RediSep mediante el uso de DCM-MeOH-NH<sub>4</sub>OH (80-20-2,5%) para proporcionar 0,024 g del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,97 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H) 1,23 - 1,36 (m, 2 H) 1,49 - 1,64 (m, 4 H) 1,70 - 1,85 (m, 2 H) 1,95 - 2,08 (m, 1 H) 2,16 - 2,31 (m, 2 H) 2,70 - 2,91 (m, 2 H) 3,65 - 3,71 (m, 2 H) 3,72 (s, 3 H) 3,91 (s, 3 H) 4,03 (s, 2 H) 6,77 (dd, *J*=8,2, 1,9 Hz, 1 H) 6,92 - 6,99 (m, 2 H) 7,19 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H) 7,6 (t, *J*=5,6 Hz, 1 H) 8,18 (d, *J*=1,6 Hz, 1 H) 8,96 (d, *J*=1,6 Hz, 1 H) 12,21 (s ancho, 1 H). HRMS *m/z* 503,2771 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 5

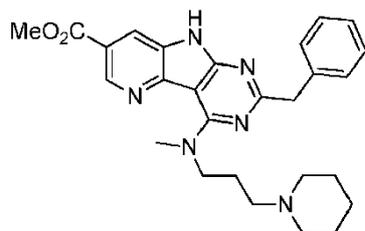


## 4-((2-(dietilamino)etil)amino)-2-(3-metoxibencil)-9H-pirido[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de metilo

## Intermedio 5A

- 5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4, una mezcla de Intermedio 4B (0,060 g, 0,15 mmol), N-N-dietiletan-1,2-diamina (0,055 g, 0,47 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,022 ml, 0,157 mmol) proporcionó 0,025 g del compuesto del título en forma de la sal de TFA tras la purificación con una HPLC preparativa. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,17 (t, J=7,04 Hz, 6 H) 3,13 - 3,22 (m, 4 H) 3,35 (q, J=5,1 Hz, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 3,93 (s, 3 H) 3,94 - 3,98 (m, 2 H) 4,08 (s, 2 H) 6,80 (dd, J=8,2, 1,9 Hz, 1 H) 6,89 - 6,94 (m, 2 H) 7,22 (t, J=8, Hz, 1 H) 7,75 (t, J=5,8 Hz, 1 H) 8,24 (d, J=1,5 Hz, 1 H) 9,03 (d, J=1,5 Hz, 1 H) 12,39 (s, 1 H).

## Ejemplo 6

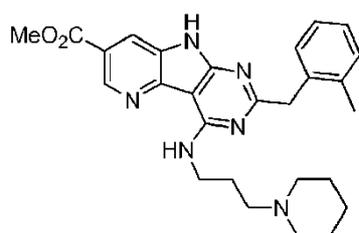


- 10 2-bencil-4-(metil(3-(piperidin-1-il)propil)amino)-9H-pirido[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de metilo

Una mezcla del Intermedio 1C (0,092 g, 0,27 mmol) en POCl<sub>3</sub> (2,0 ml, 21,4 mmol) y dioxano (2,0 ml) se calentó a 90 °C durante 2,5 h. La mezcla se llevó a t.a. y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo obtenido se repartió entre EA y NaHCO<sub>3</sub> (sol.) y la fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar 0,096 g del análogo de cloro bruto.

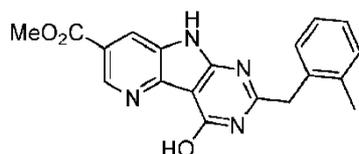
- 15 El producto bruto previo (0,096 g, 0,27 mmol) se calentó con N-metil-3-(piperidin-1-il)propan-1-amina (0,128 g, 0,81 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,038 ml, 0,27 mmol) en metanol (1,08 ml) en un aparato de microondas durante 50 min a 140 °C. Después se eliminó el disolvente y el aceite bruto se purificó con una HPLC preparativa. Se combinaron las fracciones deseadas y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo obtenido se liofilizó para proporcionar 16 mg del compuesto del título en forma de la sal de TFA. Los picos característicos son: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,26 - 1,43 (m, 1 H) 1,50 - 1,71 (m, 3 H) 1,79 (s ancho, 2 H) 2,00 - 2,13 (m, 2 H) 2,85 (q, J=13,7 Hz, 2 H) 3,05 - 3,16 (m, 2 H) 3,92 (s, 3 H) 4,06 (s, 2 H) 4,33 (s ancho, 2 H) 7,21 (t, J=7,4 Hz, 1 H) 7,30 (t, J=7,4 Hz, 2 H) 7,38 (d, J=7,0 Hz, 2 H) 8,17 (d, J=1,9 Hz, 1 H) 8,95 (s ancho, 1 H) 9,03 (d, J=1,9 Hz, 1 H) 12,43 (s, 1 H). HRMS m/z 473,2658 (M+H)<sup>+</sup>.
- 20

## Ejemplo 7



- 25 2-(2-metilbencil)-4-((3-(piperidin-1-il)propil)amino)-9H-pirido[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de metilo

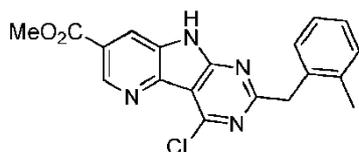
## Intermedio 7A



- 4-hidroxi-2-(2-metilbencil)-9H-pirido[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de metilo

- 30 Siguiendo el procedimiento para la preparación de 1C, 2-(o-tolil)acetato de metilo (0,240 g, 1,34 mmol) proporcionó 0,105 g del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,35 (s, 3 H) 3,84 (s, 3 H) 3,89 (s, 2 H) 7,07 - 7,20 (m, 4 H) 7,21 - 7,27 (m, 1 H) 8,00 (s ancho, 1 H) 8,71 (s ancho, 1 H) 11,06 (s ancho, 1 H);

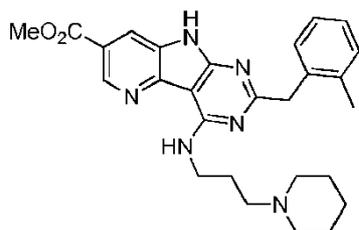
## Intermedio 7B



4-cloro-2-(2-metilbencil)-9H-pirido[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de metilo

- 5 Al intermedio 7A (0,090 g, 0,25 mmol) en dicloroetano (2 ml) se le añadió TFA (0,4 ml) para obtener una disolución. Después se eliminó el disolvente y se calentó el residuo en POCl<sub>3</sub> (2,0 ml) en un aparato de microondas durante 10 min a 160 °C. Según el procedimiento del intermedio 1D, se obtuvieron 0,095 g de intermedio 7B. LCMS m/z 367,1 (M+H)<sup>+</sup>.

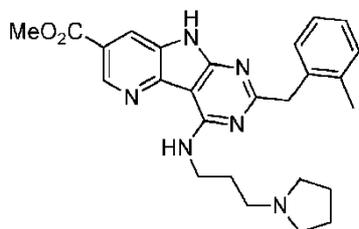
Intermedio 7C



2-(2-metilbencil)-4-((3-(piperidin-1-il)propil)amino)-9H-pirido[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de metilo

- 10 Se calentó una mezcla de intermedio 7B (0,020 g, 0,055 mmol), 3-(piperidin-1-il)propan-1-amina (0,039 g, 0,27 mmol) en metanol (0,5 ml) en un microondas según el procedimiento descrito para el intermedio 4C para proporcionar 0,005 mg del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,31 - 1,44 (m, 2 H) 1,50 - 1,61 (m, 4 H) 1,77 (quin, J=6,70 Hz, 2 H) 2,23 - 2,44 (m, 9 H) 3,67 (q, J=6,13 Hz, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 4,09 (s, 2 H) 7,06 - 7,18 (m, 3 H) 7,21 - 7,30 (m, 1 H) 7,64 (t, J=5,48 Hz, 1 H) 8,08 - 8,20 (m, 1 H) 8,86 - 9,00 (m, 1 H) 12,24 (s ancho, 1 H).

- 15 Ejemplo 8

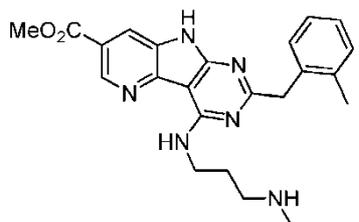


2-(2-metilbencil)-4-((3-(pirrolidin-1-il)propil)amino)-9H-pirido[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de metilo

Intermedio 8A

- 20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, el intermedio 7B (0,045 g, 0,12 mmol) y 3-(pirrolidin-1-il)propan-1-amina (3 equivalentes) proporcionaron 0,010 mg del compuesto del título. Los picos característicos son: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,70 - 1,87 (m, 6 H) 2,64 (s ancho, 6 H) 3,69 (q, J=5,90 Hz, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 4,10 (s, 2 H) 7,06 - 7,18 (m, 3H) 7,21 - 7,30 (m, 1 H) 7,70 (t, J=6,30 Hz, 1 H) 8,16 (d, J=1,56 Hz, 1 H) 8,97 (d, J=1,56 Hz, 1 H) 12,26 (s ancho, 1 H).

Ejemplo 9

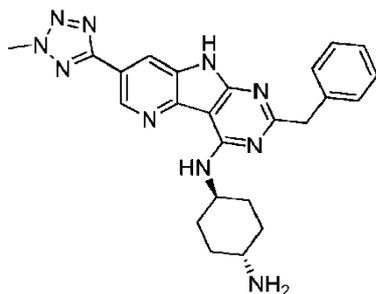


- 25 4-((3-(metilamino)propil)amino)-2-(2-metilbencil)-9H-pirido[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de metilo

Intermedio 9A

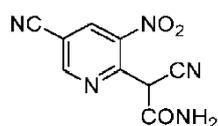
5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se calentó el intermedio 7B (0,045 g, 0,12 mmol), hidrocloreto de (3-aminopropil)(metil)carbamato de terc-butilo (0,046 g, 0,24 mmol) y trietilamina (0,037 g, 0,37 mmol) en un aparato de microondas según el procedimiento descrito para el intermedio 4C para proporcionar el compuesto del título en forma de la amina protegida con BOC. Después este material bruto se trató con una mezcla de DCM-ácido trifluoroacético durante 45 min para proporcionar 0,009 g del compuesto del título en forma de la sal trifluoroacética. Los picos característicos son: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,93 (quint, J=7,00, 7,00, 7,00, 7,00, 7,00 Hz, 1 H) 2,36 (s, 3 H) 2,54 - 2,56 (m, 3 H) 2,84 - 2,93 (m, 2H) 3,66 - 3,71 (m, 2 H) 3,92 (s, 3 H) 4,12 (s, 2 H) 7,09 - 7,19 (m, 3 H) 7,22 - 7,29 (m, 1 H) 7,61 (t, J=6,06 Hz, 1 H) 8,19 (d, J=1,56 Hz, 1 H) 8,27 (s ancho, 2 H) 9,01 (d, J=1,56 Hz, 1 H) 12,33 (s, 1 H).

## 10 Ejemplo 10



(1*R*,4*R*)-*N'*-(2-bencil-7-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-9*H*-pirido[2',3':4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)ciclohexan-1,4-diamina

## Intermedio 10A

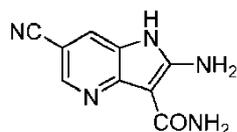


## 15 2-ciano-2-(5-ciano-3-nitropiridin-2-il)acetamida

A una suspensión a 0° C de hidruro sódico del 60% (1,77 g, 44,4 mmol) en DMF (22 ml) se le añadió 2-cianoacetamida (1,86 g, 22,2 mmol) por partes. Después de agitar 15 min a t.a., la temperatura se llevó a 0° C y se añadió lentamente una disolución de 6-cloro-5-nitronicotinonitrilo (3,88 g, 21,1 mmol) en THF a lo largo de 10 min. Después de 1 h, la temperatura se llevó a t.a. durante 5 h. La mezcla se enfrió de nuevo a 0° C, se paró con agua (55 ml) y HCl conc. (1,8 ml) y se dejó en el refrigerador durante la noche. La suspensión espesa se filtró y la torta se lavó con agua, hexano y se secó para proporcionar 4,32 g del compuesto del título. Los picos característicos son: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,06 (s, 1 H) 7,31 (s ancho, 2 H) 7,76 (s, 1 H) 8,23 (s, 1 H).

20

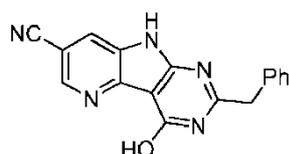
## Intermedio 10B

25 2-amino-6-ciano-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina-3-carboxamida

A una suspensión a 85° C de hierro (8,6 g, 154 mmol) y una disolución saturada de cloruro de amonio (11 ml) se le añadió una disolución del intermedio 10A (4,32 g, 17,1 mmol) en DMF (34 ml). Después de 3 h, la mezcla de reacción se filtró sobre Celite y la torta se lavó con DMF (tres veces). El disolvente se eliminó y el aceite oscuro se absorbió en gel de sílice. La purificación en un aparato ISCO con una columna RediSep mediante el uso de DCM-MeOH (0-25%) proporcionó 0,229 g del compuesto del título. LCMS m/z 200,1 (M-H)<sup>-</sup>.

30

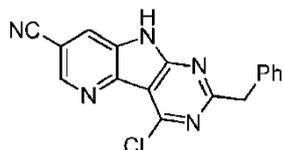
## Intermedio 10C



2-bencil-4-hidroxi-9*H*-pirido[2',3':4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-carbonitrilo

- 5 Una mezcla del intermedio 10B (0,229 g, 1,14 mmol), t-butoxido potásico (0,513 g, 4,57 mmol) y 2-fenilacetato de metilo (0,644 ml, 4,57 mmol) en dioxano se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 45 °C y se añadió agua (2,94 ml, 163 mmol). Se continuó con la agitación a 60 °C, y después de 30 minutos se añadió agua (5,88 ml). La mezcla se enfrió y se agitó durante 2 horas más. Los sólidos se recogieron en un embudo Buchner y la torta se lavó con 1,4-Dioxano / Agua (1:3, 2 x 1 ml) y después con MeOH (2 x 0,5 ml) para proporcionar 0,121 g del compuesto del título; LCMS m/z 302,2 (M + H)<sup>+</sup>.

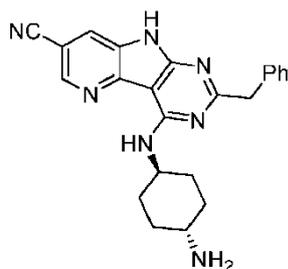
## Intermedio 10D



## 2-bencil-4-cloro-9H-pirido[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbonitrilo

- 10 Una mezcla de intermedio 10C (0,050 g, 0,17 mmol) en oxicloruro de fósforo (1,0 ml) se calentó en un aparato de microondas a 175° C durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se suspendió en agua (4 ml). Se añadió una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) y la suspensión resultante se agitó durante 1 hora. Los sólidos se recogieron en un embudo Buchner y la torta se lavó con agua dos veces y se secó para proporcionar 0,039 g del compuesto del título; LCMS m/z 320,1 (M + H)<sup>+</sup>.

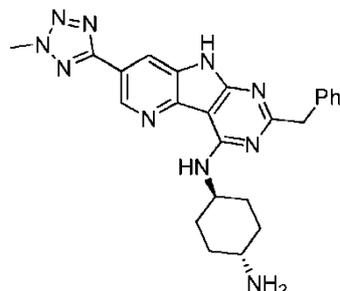
## 15 Intermedio 10E



## 4-((1R,4R)-4-aminociclohexil)amino-2-bencil-9H-pirido[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbonitrilo

- 20 Una mezcla de intermedio 10D (0,091 g, 0,29 mmol) y (1R,4R)-ciclohexan-1,4-diamina (0,227 g, 1,99 mmol) en MeOH (3,00 ml) se calentó en un aparato de microondas a 140° C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y la purificación del residuo en un aparato ISCO con una columna RediSep mediante el uso de DCM-MeOH/NH<sub>4</sub>OH proporcionó 0,113 g del compuesto del título; Los picos característicos son: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,14-1,30 (m, 2 H) 1,38 - 1,55 (m, 2 H) 1,83 (m, J=11,30 Hz, 2 H) 2,00 (m, J=9,80 Hz, 2 H) 2,58 - 2,72 (m, 1 H) 4,08 (s, 2 H) 4,00 - 4,22 (m, 1 H) 6,71 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,15 - 7,23 (m, 1 H) 7,29 (t, J=7,43 Hz, 2 H) 7,38 (d, J=7,43 Hz, 2 H) 8,24 (d, J=1,80 Hz, 1 H) 8,80 (d, J=1,80 Hz, 1 H).

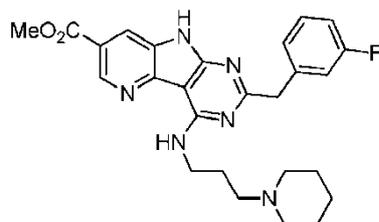
## 25 Intermedio 10F

(1R,4R)-N<sup>1</sup>-(2-bencil-7-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-9H-pirido[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)ciclohexan-1,4-diamina

- 30 Una mezcla de intermedio 10E (0,059 g, 0,15 mmol) y azidotributilestaño (0,43 ml, 1,57 mmol) en (trifluorometil)benceno (2,1 ml) se calentó a 180 °C durante 30 min en un microondas. Después de 30 minutos la mezcla se concentró hasta sequedad y se añadió MeOH (3,6 ml), HCl 4 M en dioxano (1,1 ml) y Et<sub>2</sub>O (3,6 ml). Después de aprox. 2 minutos, se inició la cristalización y se dejó con agitación durante la noche. Los sólidos se recogieron y se lavaron con Et<sub>2</sub>O (3 x 0,5 mL) y después con hexano (3 x 0,5 mL) para proporcionar 0,074 g de (1R,4R)-N<sup>1</sup>-(2-bencil-7-(2H-tetrazol-5-il)-9H-pirido[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)ciclohexan-1,4-diamina; LCMS m/z 441,2 (M + H)<sup>+</sup>.

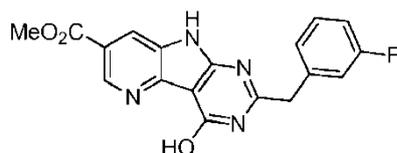
Se añadió trimetilsilildiazometano 2 M en hexano (0,52 ml, 1,04 mmol) a una suspensión del intermedio previo en THF (4,8 ml) y MeOH (1,2 ml). Después de 5 minutos, se añadió la misma cantidad de trimetilsilildiazometano, seguido 5 min más tarde por la misma cantidad de nuevo. La reacción se paró con 10 gotas de ácido acético y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó en un aparato ISCO mediante el uso de una columna RediSep (DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH) para proporcionar 0,004 g del compuesto del título; Los picos característicos son: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,14 - 1,31 (m, 2 H) 1,40 - 1,57 (m, 2 H) 1,84 (d, *J*=10,96 Hz, 2 H) 2,02 (d, *J*=10,56 Hz, 2 H) 2,65 (m, *J*=10,80, 10,80 Hz, 1 H) 4,09 (s, 2 H) 4,11 - 4,20 (m, 1 H) 4,46 (s, 3 H) 6,66 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,16 - 7,24 (m, 1 H) 7,29 (t, *J*=7,43 Hz, 2 H) 7,35 - 7,43 (m, 2 H) 8,29 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 9,11 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H); HRMS *m/z* 455,2406 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 10 Ejemplo 11



2-(3-fluorobencil)-4-((3-(piperidin-1-il)propil)amino)-9H-pirido[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de metilo

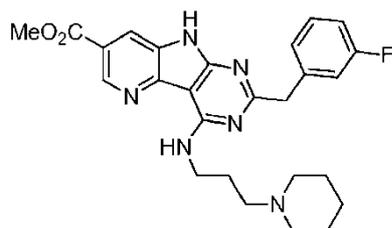
Intermedio 11A



#### 15 2-(3-fluorobencil)-4-hidroxi-9H-pirido[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de metilo

Partiendo del intermedio 1B (0,090 g, 0,38 mmol) y 4,0 equivalentes de 2-(3-fluorofenil)acetato de metilo, se obtuvieron 0,110 g del compuesto del título según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,91 (s, 3 H) 4,08 (s, 2 H) 7,11 (t, *J*=9,40 Hz, 1 H) 7,20 - 7,28 (m, 2 H) 7,39 (s, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,99 (s, 1 H) 12,56 (s ancho, 2 H).

#### 20 Intermedio 11C

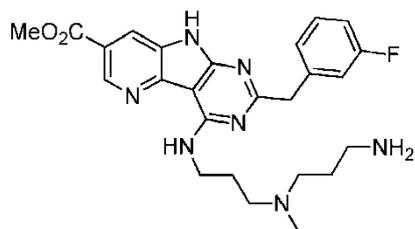


2-(3-fluorobencil)-4-((3-(piperidin-1-il)propil)amino)-9H-pirido[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de metilo

Una mezcla de intermedio 11A (0,108 g, 0,31 mmol) y oxiclورو de fósforo (0,2 ml) en dicloroetano-dioxano (0,5 ml-1,5 ml) se calentó en un aparato de microondas a 155° C durante 10 min. El disolvente se eliminó y el residuo se resuspendió en acetato de etilo y NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se eliminó para proporcionar 0,095 g de 4-cloro-2-(3-fluorobencil)-9H-pirido[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de metilo (Intermedio 11B).

Este intermedio 11B (0,030 g, 0,081 mmol) se trató con 3-(piperidin-1-il)propan-1-amina según el Ejemplo 4 para proporcionar 0,017 g del compuesto del título. Los picos característicos son: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,34 - 1,43 (m, 2 H) 1,49 - 1,60 (m, 4 H) 1,78 (quin, *J*=6,70 Hz, 2 H) 2,25 - 2,40 (m, 6 H) 3,70 (q, *J*=6,26 Hz, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 4,10 (s, 2 H) 7,03 (t, *J*=9,70 Hz, 1 H) 7,20 (d, *J*=7,43 Hz, 2 H) 7,27 - 7,38 (m, 1 H) 7,69 (t, *J*=5,67 Hz, 1 H) 8,18 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,97 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 12,23 (s ancho, 1 H); HRMS *m/z* 477,2411 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 30 Ejemplo 12

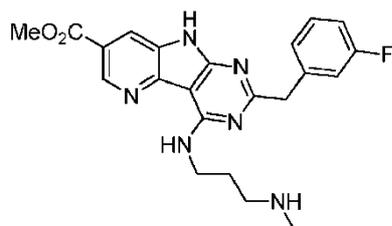


4-((3-((3-aminopropil)(metil)amino)propil)amino)-2-(3-fluorobencil)-9H-pirido[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de metilo

Intermedio 12A

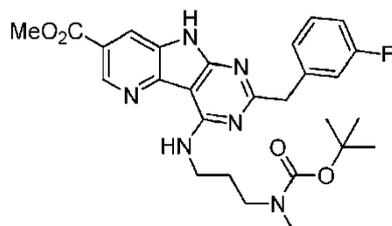
- 5 El intermedio 11B (0,030 g; 0,65 mmol) se trató con N1-(3-aminopropil)-N1-metilpropan-1,3-diamina (0,094 g; 0,081 mmol) y trietilamina (0,066 g; 0,65 mmol) según el Ejemplo 4 para proporcionar 0,007 g del compuesto del título tras la purificación en un aparato ISCO con una columna RediSep mediante el uso de DCM/MeOH-NH<sub>4</sub>OH (80-20-2,5%). Los picos característicos son: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,34 - 1,43 (m, 2 H) 1,49 - 1,60 (m, 4 H) 1,78 (quin, J=6,70 Hz, 2 H) 2,25 - 2,40 (m, 6 H) 3,70 (q, J=6,26 Hz, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 4,10 (s, 2 H) 7,03 (t, J=9,70 Hz, 1 H) 7,20 (d, J=7,43 Hz, 2 H) 7,27 - 7,38 (m, 1 H) 7,69 (t, J=5,67 Hz, 1 H) 8,18 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,97 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 12,23 (s ancho, 1 H); HRMS m/z 480,2570 (M+H)<sup>+</sup>.
- 10

Ejemplo 13



2-(3-fluorobencil)-4-((3-(metilamino)propil)amino)-9H-pirido[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de metilo

- 15 Intermedio 13A



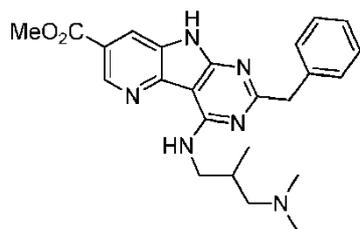
4-((3-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)propil)amino)-2-(3-fluorobencil)-9H-pirido[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de metilo

- 20 El intermedio 11B (0,030 g; 0,08 mmol) se trató con hidrocloreto de (3-aminopropil)(metil)carbamato de terc-butilo (0,091 g; 0,41 mmol) y trietilamina (0,090 ml; 0,65 mmol) en metanol (0,6 ml) según el Ejemplo 4 para proporcionar 0,013 g del compuesto del título. Los picos característicos son: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,23 - 1,41 (m, 9 H) 1,83 (s ancho, 2 H) 2,77 (s ancho, 3 H) 3,23 (t, J=6,85 Hz, 2 H) 3,62 (q, J=6,70 Hz, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 4,10 (s, 2 H) 6,99 - 7,06 (m, 1 H) 7,20 (s, 2 H) 7,27 - 7,36 (m, 1 H) 7,44 (s ancho, 1 H) 8,19 (d, J=1,56 Hz, 1 H) 8,99 (d, J=1,56 Hz, 1 H) 12,25 (s, 1 H).

- 25 Intermedio 13B

- A una disolución del intermedio 13A (0,010 g, 0,019 mmol) en DCM (1,0 ml) se le añadió TFA (0,5 ml). Después de 30 min de agitación, se eliminó el disolvente y el residuo se purificó en un aparato ISCO con una columna RediSep mediante el uso de DCM/MeOH-NH<sub>4</sub>OH (80-20-2,5%) para proporcionar 0,008 g del compuesto del título. Los picos característicos son: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,77 (quin, J=6,70 Hz, 2 H) 2,29 (s, 3 H) 2,57 (t, J=6,65 Hz, 2 H) 3,69 (quin, J=5,90 Hz, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 4,10 (s, 2 H) 7,03 (td, J=9,40, 2,30 Hz, 1 H) 7,18 - 7,24 (m, 2 H) 7,29 - 7,37 (m, 1 H) 7,67 (t, J=5,10 Hz, 0 H) 8,18 (d, J=1,56 Hz, 1 H) 8,99 (d, J=1,57 Hz, 1 H); HRMS m/z 423,1968 (M+H)<sup>+</sup>.
- 30

Ejemplo 14

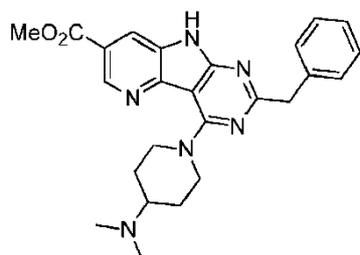


2-bencil-4-((3-(dimetilamino)-2-metilpropil)amino)-9H-pirido[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de metilo

## Intermedio 14A

5 El Intermedio 1D (0,029 g, 0,08 mmol) y N1,N1,2-trimetilpropan-1,3-diamina (0,048 g, 0,41 mmol) proporcionaron 0,013 g del compuesto del título según el procedimiento descrito en el Ejemplo 4. Los picos característicos son:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,89 (d,  $J=6,65$  Hz, 3 H) 2,05 - 2,18 (m, 2 H) 2,22 (s, 6 H) 2,28 - 2,37 (m, 1 H) 3,46 - 3,53 (m, 1 H) 3,68 - 3,75 (m, 1 H) 3,91 (s, 3 H) 4,06 (s, 2 H) 7,19 (m,  $J=7,04$  Hz, 1 H) 7,28 (t,  $J=7,63$  Hz, 2 H) 7,33 - 7,40 (m, 2 H) 8,17 (d,  $J=1,56$  Hz, 1 H) 8,31 (s ancho, 1 H) 9,00 (d,  $J=1,57$  Hz, 1 H) 12,19 (s, 1 H); HRMS  $m/z$  433,2387 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo 15



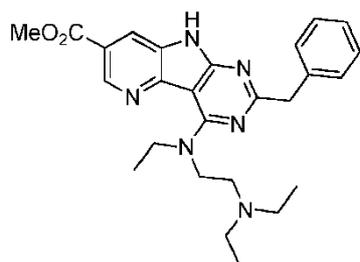
10

2-bencil-4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-9H-pirido[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de metilo

## Intermedio 15A

15 El Intermedio 1D (0,029 g, 0,08 mmol) y N,N-dimetilpiperidin-2-amina (0,053 g, 0,42 mmol) proporcionaron 0,014 g del compuesto del título según el procedimiento descrito en el Ejemplo 4. Los picos característicos son:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,40 (qd,  $J=11,93, 3,72$  Hz, 2 H) 1,83 - 1,93 (m, 2 H) 2,17 (s, 6 H) 3,15 (t,  $J=12,13$  Hz, 2 H) 3,83 - 3,94 (m, 4 H) 4,04 (s, 2 H) 7,14 - 7,21 (m, 1 H) 7,27 (t,  $J=7,43$  Hz, 2 H) 7,36 (d,  $J=7,43$  Hz, 2 H) 8,13 (d,  $J=1,96$  Hz, 1 H) 8,95 (d,  $J=1,56$  Hz, 1 H) 12,35 (s ancho, 1 H); HRMS  $m/z$  445,2363 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo 16



20 2-bencil-4-((2-(dietilamino)etil)(etil)amino)-9H-pirido[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de metilo

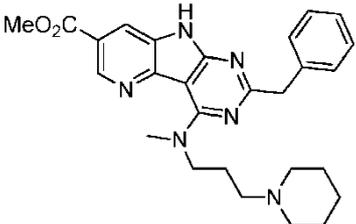
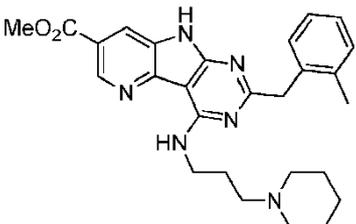
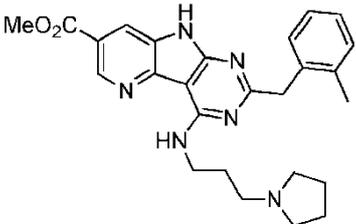
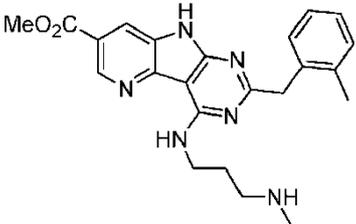
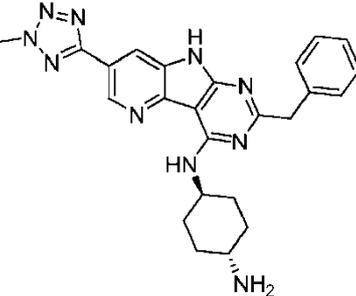
## Intermedio 16A

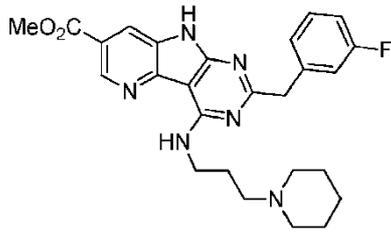
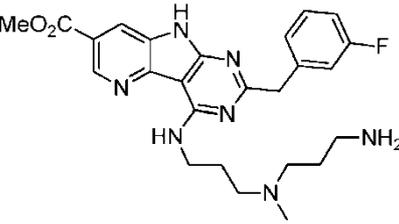
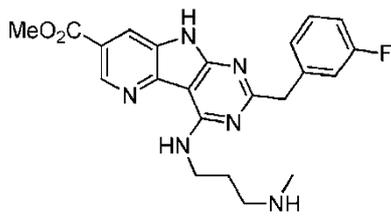
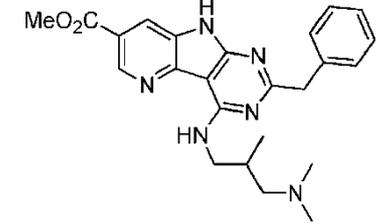
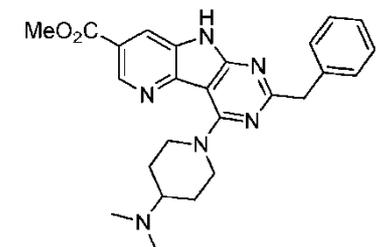
25 El Intermedio 1D (0,029 g, 0,08 mmol) y N1,N1,N2-trietiletan-1,2-diamina (0,059 g, 0,41 mmol) proporcionaron 0,008 g del compuesto del título según el procedimiento descrito en el Ejemplo 4. Los picos característicos son:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,93 (s ancho, 6 H) 1,17 (t,  $J=6,85$  Hz, 3 H) 2,67 (s ancho, 2 H) 3,32 (s ancho, 10 H) 3,91 (s, 3 H) 4,02 (s, 2 H) 7,15 - 7,22 (m, 1 H) 7,28 (t,  $J=7,63$  Hz, 2 H) 7,32 - 7,38 (m, 2 H) 8,13 (d,  $J=1,96$  Hz, 1 H) 8,93 (d,  $J=1,96$  Hz, 1 H) 12,35 (s ancho, 1 H); HRMS  $m/z$  461,2685 (M+H) $^+$ .

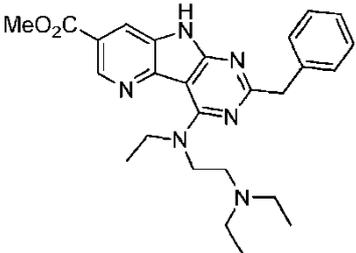
30 El tiempo de retención de HPLC informado es para la HPLC de fase inversa (Agilent, serie 1200) mediante el uso de las siguientes condiciones: Disolvente A: MeOH:H $_2$ O:TFA (5:95:0,05); Disolvente B: MeOH:H $_2$ O:TFA (95:5:0,05); flujo: 2,0 mL/min; gradiente 0 al 100% de B en 1,5 min; tiempo de funcionamiento: 3,5 min; columna: Kinetex C18, 2,6  $\mu\text{m}$ , 100  $\text{\AA}$ , 4,6 x 30 mm; longitud de onda 254 nm.

Tabla 1

Compuesto número	Estructura	T <sub>R</sub> (min) de HPLC analítica	MS m/z (M+H) <sup>+</sup>	Datos biológicos CE <sub>50</sub>
1		1,74	459,2	C
2		1,71	465,2	C
3		1,82	482,2	B
4		1,81	503,3	C
5		1,77	463,2	B

6		1,78	473,3	E
7		1,82	473,4	C
8		1,78	459,3	C
9		1,81	419,3	B
10		1,78	455,3	C

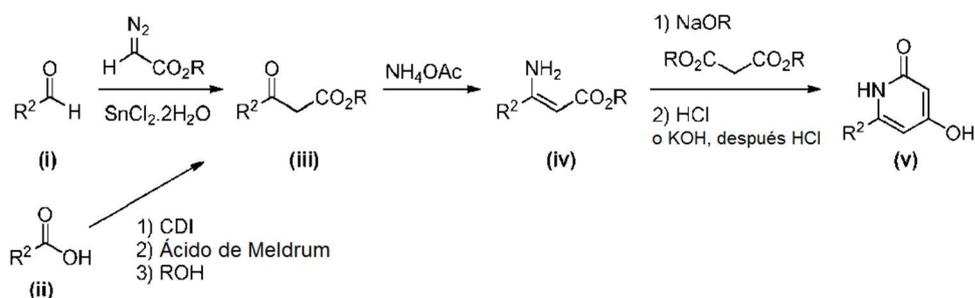
11		1,83	477,3	A
12		1,64	480,2	C
13		1,78	423,2	A
14		1,77	433,3	B
15		1,76	445,3	D

16		1,89	461,3	C
----	---	------	-------	---

La  $CE_{50}$  se define como la concentración que da como resultado un incremento del 50% del recuento de células CD34<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup> en comparación con los cultivos con vehículo (DMSO). \*  $CE_{50}$  : A >1000 nM; B: > 500-1000 nM; C: >250-500 nM; D = 100-250; E = <100 nM.

### METODOLOGÍA SINTÉTICA DE LOS COMPUESTOS DE PIRIDO[4,3,b]INDOLILO

Esquema 1



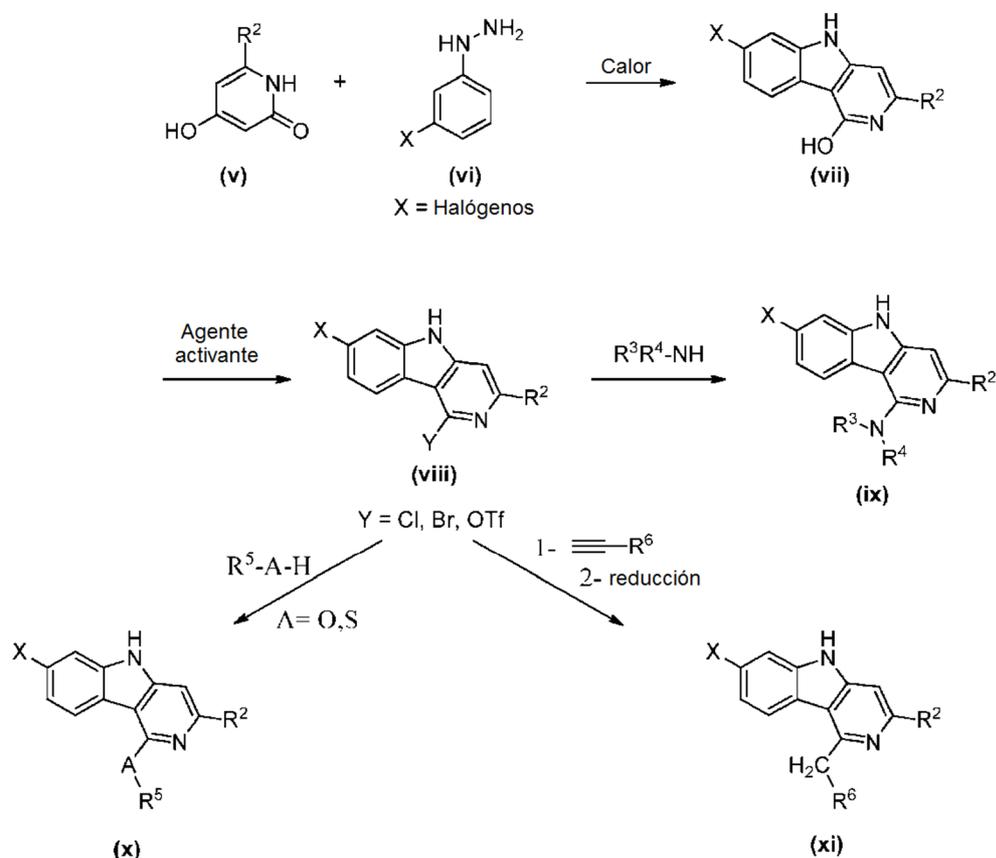
5

10

15

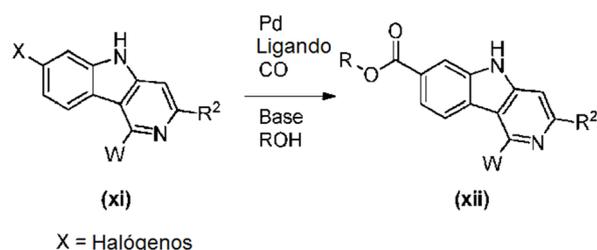
Para preparar los 5H-pirido[4,3-b]indoles, se puede usar el material de partida disponible comercialmente (v) o prepararlo según un procedimiento conocido (McElroy, William T. y DeShong, Philip. *Tetrahedron* 2006, 62(29), 6945-6954; Pryde, David C. et al. *MedChemComm*. 2011, 2(3), 185-189; Ohashi, Tomohiro et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2012, 20(18), 5507-5517; Hansen, Karl B. et al. *Organic Letters* 2005, 7(22), 4935-4938). Estos compuestos (v) se preparan mediante un método ilustrado en el Esquema 1. El aldehído (i) se trata con cloruro de estaño dihidrato y diazoacetato de etilo, por ejemplo, en cloruro de metileno para proporcionar el compuesto (iii). De manera alternativa, se puede obtener este compuesto (iii) tratando un ácido (ii) con 1,1'-carbonildiimidazol en un disolvente tal como cloruro de metileno y después tratándolo con ácido de Meldrum (2,2-Dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona). El intermedio aislado se somete a reflujo en un alcohol para proporcionar el compuesto (iii). Este producto se hace reaccionar después con acetato de amonio en etanol, por ejemplo, para proporcionar el compuesto (iv). Este producto se cicla después y se descarboxila haciéndolo reaccionar con etóxido sódico y malonato de dietilo, por ejemplo, en una mezcla de etanol y tolueno seguido de calentamiento en un ácido, por ejemplo, HCl en dioxano a 100 °C para proporcionar el compuesto (v) o calentamiento en una base, por ejemplo KOH en agua a 100 °C seguido de acidificación con HCl en agua para proporcionar el compuesto (v).

Esquema 2



La aproximación general para preparar los núcleos de 5H-pirido[4,3-b]indoles (ix, x y xi) se ilustra en el Esquema 2. La 4-hidroxipiridin-2(1H)-ona (v) se calienta con una hidrazina (vi) a una temperatura de 175 a 220 °C en un disolvente apolar orgánico, tal como éter difenílico. Para la preparación del compuesto (viii), la conversión del fenol (o la amida isomérica) en un grupo saliente tal como triflato, cloruro o bromuro se puede realizar con anhídrido trifílico con una base tal como trietilamina en un disolvente inerte tal como diclorometano, o mediante halogenación con reactivos tales como oxiclورو de fósforo (u oxibromuro de fósforo) puro o en un disolvente orgánico polar tal como 1,4-dioxano. El intermedio (viii) se puede calentar (60-160 °C) con una amina (con o sin una base tal como trietilamina) para proporcionar el compuesto (ix). El intermedio (x) se podría obtener calentando (80-160 °C) el intermedio (viii) con un exceso (5-25 eq.) del alcohol deseado. De forma similar, una mezcla de intermedio (viii) con un tiolato adecuado generado a partir de un hidruro tal como NaH o una base tal como metóxido sódico o un carbonato o a partir de la desprotección de un grupo sililo con una fuente de fluoruro en DMF (N-metil pirrolidina) puede proporcionar el intermedio (x) deseado. Un boronato de vinilo adecuado (preparado normalmente a partir de un alquino y un dialcoxiborano) y el Intermedio (viii) en presencia de un catalizador metálico tal como paladio (p.ej. PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CuI-Et<sub>3</sub>N) en un disolvente tal como dimetil formamida con calor (30-140 °C) puede proporcionar el alqueno correspondiente. Este alqueno se podría reducir de muchas maneras, tales como hidrógeno con paladio sobre carbono, para proporcionar el compuesto (xi).

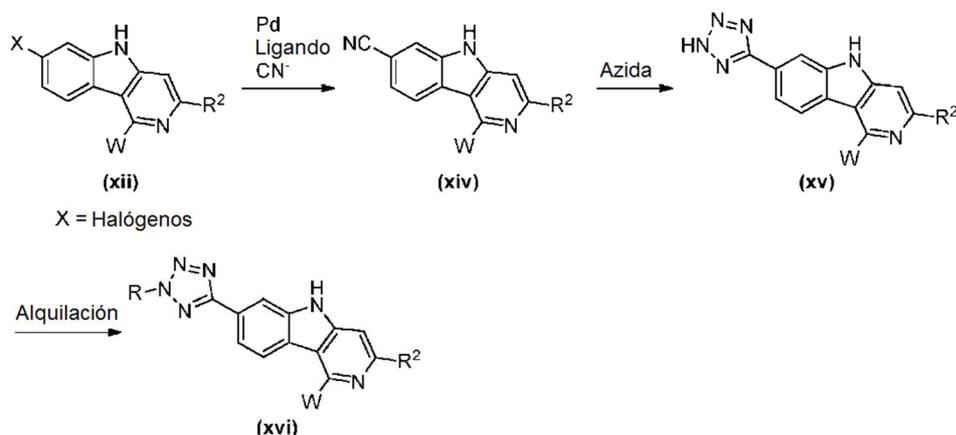
Esquema 3



El compuesto (xii) se puede obtener según la aproximación descrita en el Esquema 3. El intermedio (xi) se puede carbonilar en presencia de un catalizador metálico, tal como paladio (p.ej. Pd(OAc)<sub>2</sub>-Xantphos o Pd(OAc)<sub>2</sub>-dppf) con

una base orgánica tal como trietilamina, y en presencia de un alcohol tal como metanol. La reacción se lleva a cabo a 70 - 85 °C bajo una atmósfera de monóxido de carbono. También se puede usar un disolvente aprótico polar tal como sulfóxido de dimetilo.

Esquema 4

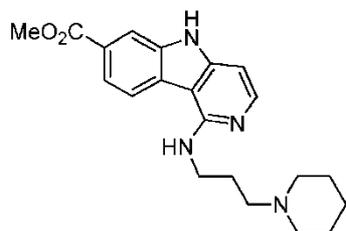


- 5 El compuesto (xvi) se puede obtener según la aproximación descrita en el Esquema 4. El intermedio (xii) se puede cianar en presencia de un catalizador metálico, tal como paladio (p.ej. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>) en presencia de una fuente de cianuro tal como cianuro de zinc, en un disolvente aprótico polar tal como N,N-dimetilformamida a temperatura elevada (p.ej. 160 °C). El grupo nitrilo del producto (xiv) se convierte después en un tetrazol (xv). Esta conversión se puede realizar mediante el uso de azidotributilestaño en un disolvente apolar tal como (trifluorometil)benceno a 180 °C, seguido de hidrólisis ácida mediante el uso de HCl en metanol. Esta transformación también se puede llevar a cabo mediante el uso de otros métodos conocidos, tales como azida sódica y un ácido o trimetilsilil azida y óxido de dibutilestaño en un disolvente aprótico apolar tal como benceno o tolueno a temperatura elevada (80 - 100 °C). El tetrazol (xv) se puede alquilar después hasta el producto (xvi) mediante el uso de diazometano o trimetilsilildiazometano en un disolvente aprótico polar tal como tetrahidrofurano en presencia de metanol. La alquilación también se puede llevar a cabo mediante el uso de una base, tal como hidruro sódico o un carbonato (de sodio/potasio o cesio) y un haluro de alquilo en un disolvente aprótico polar tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetónitrilo, N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida.

Las secuencias de los esquemas se podrían intercambiar en función de la disponibilidad de algunos materiales de partida o mediante el tipo de funcionalidades en los intermedios.

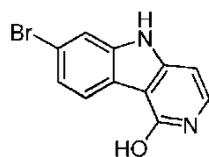
## 20 Procedimiento experimental

### Ejemplo 1



1-((3-(piperidin-1-il)propil)amino)-5H-pirido[4,3-b]indol-7-carboxilato de metilo

### Intermedio 1A



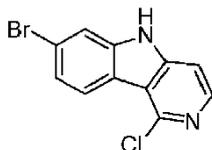
25

7-bromo-5H-pirido[4,3-b]indol-1-ol

En un matraz de fondo redondo de 50 mL equipado con un aparato de Dean-Stark se añadió la base libre de (3-bromofenil)hidrazina (3,20 g, 17,11 mmol) y piridin-2,4-diol (1 g, 9,00 mmol) en éter difenílico (15,75 ml) bajo N<sub>2</sub> (3

ciclos de vacío y después relleno con N<sub>2</sub>). La mezcla se calentó a 175 °C durante aprox. 20 minutos, después gradualmente a 230 °C y se agitó durante 3 horas. La mezcla bifásica se enfrió a 100 °C y se añadió tolueno (25 ml). La suspensión espesa resultante se agitó a 20 °C durante 1 hora y los sólidos se recogieron en un embudo Buchner. La torta se lavó con tolueno (3 x 5 mL) y el producto se secó a 20 °C a alto vacío para proporcionar 2,05 g en forma de un sólido marrón que contuvo dos isómeros. Los sólidos se molieron hasta un sólido fino y se sometieron a sonicación en MeOH (5 mL) durante 15 minutos y se recogieron de nuevo en un embudo Buchner. Esto proporcionó 761 mg del producto que contuvo aprox. un 10% del isómero 9-bromo. Esta secuencia se repitió para proporcionar 7-bromo-5H-pirido[4,3-b]indol-1-ol (642 mg, 2,4 mmol, rendimiento del 27,1%) en forma de un sólido marrón. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 6,52 (d, *J*=7,0 Hz, 1 H) 7,29 - 7,37 (m, 2 H) 7,67 (d, *J*=1,6 Hz, 1 H) 8,00 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H) 11,13 - 11,23 (m, 1 H) 11,82 (s, 1 H).

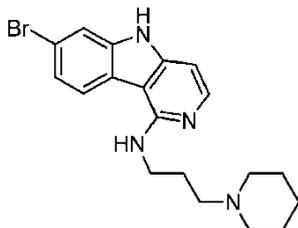
## Intermedio 1B



## 7-bromo-1-cloro-5H-pirido[4,3-b]indol

Una mezcla de 7-bromo-5H-pirido[4,3-b]indol-1-ol (0,205 g, 0,78 mmol) en POCl<sub>3</sub> (2,18 ml, 23,38 mmol) se calentó a 175 °C en un aparato de microondas durante 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 20 °C y se vertió sobre hielo (50 g). La mezcla se basificó con NaOH del 50%p en agua (6,14 ml, 117 mmol) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad para proporcionar el 7-bromo-1-cloro-5H-pirido[4,3-b]indol bruto (93 mg, 0,33 mmol, rendimiento del 42,4%) en forma de un sólido marrón que se usó tal como estaba en la siguiente etapa. LCMS *m/z* 280,9, 282,9 (M+H)<sup>+</sup>.

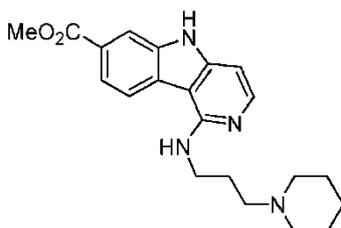
## Intermedio 1C



## 7-bromo-N-(3-(piperidin-1-il)propil)-5H-pirido[4,3-b]indol-1-amina

Una mezcla de 7-bromo-1-cloro-5H-pirido[4,3-b]indol (0,093 g, 0,33 mmol) en 3-(piperidin-1-il)propan-1-amina (2,00 ml, 12,59 mmol) se calentó a 150 °C durante 19 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 20 °C, se vertió en agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (8 x 10 mL) y después con salmuera (10 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en un aparato ISCO mediante el uso de una columna RediSep de 24 g (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH) para proporcionar 94 mg en forma de una espuma roja que se suspendió en Et<sub>2</sub>O (2 mL) y se agitó durante 30 minutos. Los sólidos se recogieron en un embudo Buchner, se lavaron con Et<sub>2</sub>O (2 x 0,5 mL) y se secaron a 40 °C a alto vacío para proporcionar 7-bromo-N-(3-(piperidin-1-il)propil)-5H-pirido[4,3-b]indol-1-amina (56 mg, 0,14 mmol, rendimiento del 43,8%) en forma de un sólido rosa. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,33 - 1,45 (m, 2 H) 1,46 - 1,58 (m, 4 H) 1,76 - 1,91 (m, 2 H) 2,19 - 2,48 (m, 6 H) 3,53 - 3,64 (m, 2 H) 6,45 (s ancho, 1H) 6,74 (d, *J*=5,8 Hz, 1 H) 7,33 (dd, *J*=8,2, 1,8 Hz, 1 H) 7,64 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H) 7,93 (d, *J*=5,8 Hz, 1 H) 8,22 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H) 11,60 (s, 1 H). LCMS *m/z* (M+H)<sup>+</sup> = 387,1, 389,1.

## Intermedio 1D



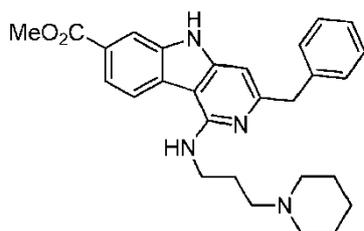
35

## 1-((3-(piperidin-1-il)propil)amino)-5H-pirido[4,3-b]indol-7-carboxilato de metilo

Se colocó una mezcla de 7-bromo-N-(3-(piperidin-1-il)propil)-5H-pirido[4,3-b]indol-1-amina (0,05 g, 0,13 mmol),

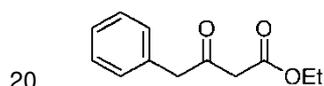
5 Pd(OAc)<sub>2</sub> (1,44 mg, 6,45 μmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (7,47 mg, 0,013 mmol) en un vial bajo N<sub>2</sub>. Se añadió metanol (0,104 ml, 2,58 mmol) y trietilamina (0,45 ml, 3,23 mmol) y se hizo burbujear monóxido de carbono a través de la suspensión rosa durante 1 minuto, y la mezcla se calentó a 70 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (3 mL) y MeOH (2 mL) y después se filtró con un filtro de 0,45 μm. El matraz y el filtro se lavaron con EtOAc (2 mL) y MeOH (2 mL). Se concentró hasta sequedad y proporcionó 67 mg de un aceite naranja. El material bruto se purificó con una HPLC preparativa con agua (0,05% de TFA)-MeOH (0,05% de TFA) del 20 al 100%. Se combinaron las fracciones deseadas y el disolvente se eliminó a vacío. El sólido obtenido se suspendió en EtOAc (5 mL) y se añadió NaHCO<sub>3</sub> saturado (3 mL). La mezcla se agitó enérgicamente durante 10 minutos, tras lo cual se extrajo la capa acuosa con EtOAc (5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar 33 mg de un aceite que se liofilizó a partir de CH<sub>3</sub>CN para proporcionar 1-((3-(piperidin-1-il)propil)amino)-5H-pirido[4,3-b]indol-7-carboxilato de metilo (29 mg, 0,079 mmol, rendimiento del 61,3%) en forma de un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,38 - 1,47 (m, 2 H) 1,47 - 1,61 (m, 4 H) 1,79 - 1,94 (m, 2 H) 2,24 - 2,48 (m, 6 H) 3,61 (q, *J*=6,7 Hz, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 6,63 (s ancho, 1 H) 6,78 (d, *J*=5,9 Hz, 1 H) 7,81 (dd, *J*=8,2, 1,5 Hz, 1 H) 7,97 (d, *J*=5,9 Hz, 1 H) 8,07 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H) 8,37 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H) 11,76 (s, 1 H). LCMS *m/z* (M+H)<sup>+</sup> = 367,2.

## Ejemplo 2



3-bencil-1-((3-(piperidin-1-il)propil)amino)-5H-pirido[4,3-b]indol-7-carboxilato de metilo

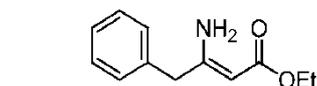
## Intermedio 2A



3-oxo-4-fenilbutanoato de etilo

A una suspensión de SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (1,409 g, 6,2 mmol) y 2-diazoacetato de etilo (8,55 g, 74,9 mmol) en DCM (80 ml) se le añadió gota a gota 2-fenilacetaldehído (7,5 g, 62,4 mmol). Después de 2 h de agitación, la suspensión se filtró y se diluyó con una disolución de salmuera. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó en un aparato ISCO con una columna RediSep mediante el uso de Hex-EA (0-40%) para proporcionar 6,00 g del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,26 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 3,44 (s, 2 H) 3,83 (s, 2 H) 4,17 (q, *J*=7,30 Hz, 2 H) 7,10 - 7,38 (m, 5 H).

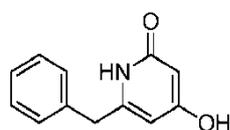
## Intermedio 2B



3-amino-4-fenilbut-2-enoato de etilo

Una mezcla de 3-oxo-4-fenilbutanoato de etilo (0,200 g, 0,97 mmol) y acetato de amonio (0,374 g, 4,8 mmol) en etanol (2,0 ml) se calentó a 75 °C. Después de 3 h de agitación, la temperatura se enfrió a 20 °C y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se resuspendió en Et<sub>2</sub>O y se lavó con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar 180 mg del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,12 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 3,38 (s, 2 H) 3,94 (q, *J*=7,30 Hz, 2 H) 4,29 (s, 1 H) 7,04 (s ancho, 1 H) 7,19 - 7,34 (m, 5 H) 7,72 (s ancho, 1H).

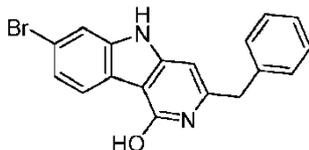
## Intermedio 2C



6-bencil-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona

Una mezcla de 3-amino-4-fenilbut-2-enoato de etilo (5,45 g, 26,6 mmol), etóxido sódico (10,88 ml, 29,2 mmol) y malonato de dietilo (4,46 ml, 29,2 mmol) en una mezcla de etanol (20 mL) y tolueno (20 ml) se calentó a 80 °C durante 30 min y después a 110 °C durante la noche. La mayoría del disolvente se eliminó a vacío y el sólido se filtró, se lavó con una mezcla de tolueno : etanol (4 : 1) para proporcionar 3,2 g del éster intermedio. Este éster se calentó durante la noche a 100 °C en HCl 4 M-dioxano (60 ml). El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se resuspendió en metanol y se filtró. El sólido obtenido se absorbió en SiO<sub>2</sub> y se purificó en un aparato ISCO con una columna RediSep mediante el uso de DCM-MeOH (0-15%) para proporcionar 1,00 g del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,71 (s, 2 H) 5,37 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 5,56 (d, *J*=1,96 Hz, 1H) 7,11 - 7,37 (m, 5 H) 10,41 (s ancho, 1 H) 11,14 (s ancho, 1 H).

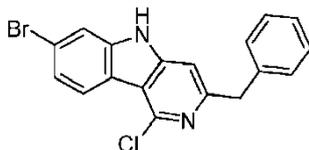
## 10 Intermedio 2D



## 3-bencil-7-bromo-5H-pirido[4,3-b]indol-1-ol

En un matraz de fondo redondo de 50 mL equipado con un aparato de Dean-Stark se añadió base libre de (3-bromofenil)hidrazina (1,76 g, 9,44 mmol) y 6-bencil-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona (1 g, 4,97 mmol) en éter difenílico desgasificado (9,25 ml). El matraz y el aparato de Dean-Stark se purgaron con N<sub>2</sub> (3 ciclos, vacío y después relleno con N<sub>2</sub>), y se calentó a 175 °C durante 1 hora y gradualmente se incrementó a 230 °C. Después de 3 horas la mezcla se enfrió a 100 °C y se añadió tolueno (14 ml). La suspensión resultante se agitó a 20 °C durante 1 hora, y el sólido se recogió en un embudo Buchner, se lavó con tolueno (3 x 3 mL) y se secó a 20 °C a alto vacío para proporcionar 1,17 g de un sólido marrón que contuvo los dos isómeros. El sólido obtenido se adsorbió en SiO<sub>2</sub> y se purificó en un aparato ISCO mediante el uso de una columna RediSep de 40 g DCM-MeOH (0-20%) para proporcionar 3-bencil-7-bromo-5H-pirido[4,3-b]indol-1-ol (534 mg, 1,512 mmol, rendimiento del 30,4%) en forma de un sólido marrón. LCMS m/z 353,0, 355,0 (M+H)<sup>+</sup>.

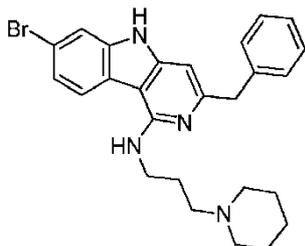
## Intermedio 2E



## 25 3-bencil-7-bromo-1-cloro-5H-pirido[4,3-b]indol

Una mezcla de 3-bencil-7-bromo-5H-pirido[4,3-b]indol-1-ol (0,205 g, 0,58 mmol) en oxocloruro de fósforo (3,00 ml, 32,2 mmol) se calentó a 175 °C en un aparato de microondas durante 15 minutos, y la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad en un rotavapor. Se añadió agua (12,00 ml) y el pH se llevó a 8-10 añadiendo hidróxido potásico del 45 %p en agua (13,4 ml, 157 mmol). La suspensión resultante se agitó durante 30 minutos, y los sólidos se recogieron en un embudo Buchner seguido de un lavado con agua (2 x 1,5 mL) para proporcionar 196 mg de un sólido marrón (bruto). El residuo se purificó en un aparato ISCO mediante el uso de una columna RediSep de 12 g con Hex-EtOAc (0-100%) para proporcionar 3-bencil-7-bromo-1-cloro-5H-pirido[4,3-b]indol (61 mg, 0,16 mmol, rendimiento del 28,3%) en forma de un sólido rosa. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 4,19 (s, 2 H) 7,18 - 7,26 (m, 1 H) 7,26 - 7,35 (m, 4 H) 7,38 (s, 1 H) 7,48 (dd, *J*=8,20, 1,60 Hz, 1 H) 7,79 (d, *J*=1,60 Hz, 1 H) 8,22 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 12,11 (s ancho, 1 H); LCMS m/z 371,0, 373,0 (M+H)<sup>+</sup>.

## Intermedio 2F

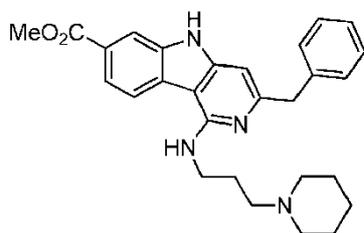


## 3-bencil-7-bromo-N-(3-(piperidin-1-il)propil)-5H-pirido[4,3-b]indol-1-amina

Una mezcla de 3-bencil-7-bromo-1-cloro-5H-pirido[4,3-b]indol bruto (0,170 g, 0,45 mmol) en 3-(piperidin-1-il)propan-

1-amina (1,00 ml, 6,29 mmol) se calentó a 150 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 20 °C y se vertió en agua (20 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 20 mL) y después con salmuera (10 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 253 mg de un aceite rojo. El residuo se purificó en un aparato ISCO mediante el uso de una columna RediSep de 40 g con DCM - 2% de NH<sub>4</sub>OH / MeOH (0-20%) para proporcionar 169 mg de un aceite rojo. El aceite rojo se disolvió en MeOH (3,4 ml) y se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,266 ml, 1,06 mmol). A la disolución roja resultante se le añadió EtOAc (6,80 ml) y la suspensión se agitó durante 2 horas. Los sólidos se recogieron en un embudo Buchner y se lavaron con MeOH : EtOAc (1 : 4, 3 x 0,5 mL). El sólido (75 mg) se resuspendió en EtOAc (15 mL) - NaHCO<sub>3</sub> (saturado) (7,5 mL) y se agitó enérgicamente durante 10 minutos. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar 3-bencil-7-bromo-N-(3-(piperidin-1-il)propil)-5H-pirido[4,3-b]indol-1-amina (70 mg, 0,147 mmol, rendimiento del 32,1%) en forma de una espuma roja. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,31 -1,43 (m, 2 H) 1,50 (quin, *J*=5,5 Hz, 4 H) 1,80 (quin, *J*=6,9 Hz, 2 H) 2,21 - 2,44 (m, 6 H) 3,51 - 3,65 (m, 2 H) 3,96 (s, 2 H) 6,42 (t, *J*=5,5 Hz, 1 H) 6,55 (s, 1 H) 7,12 - 7,21 (m, 1 H) 7,23 - 7,31 (m, 3H) 7,32 - 7,39 (m, 2 H) 7,57 (d, *J*=1,6 Hz, 1 H) 8,15 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H) 11,44 (s, 1 H); LCMS *m/z* 477,2, 479,2 (M+H)<sup>+</sup>.

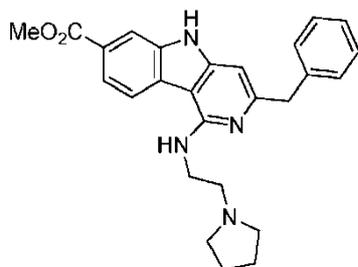
## Intermedio 2G



## 3-bencil-1-((3-(piperidin-1-il)propil)amino)-5H-pirido[4,3-b]indol-7-carboxilato de metilo

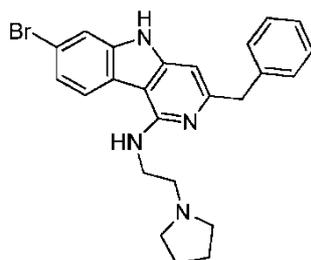
A una mezcla de 3-bencil-7-bromo-N-(3-(piperidin-1-il)propil)-5H-pirido[4,3-b]indol-1-amina (0,035 g, 0,07 mmol) en MeOH (0,73 ml), trietilamina (0,051 ml, 0,37 mmol) y DMSO (1,45 ml) se le añadió DPPF (4,06 mg, 7,3 μmol) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (1,646 mg, 7,3 μmol). El matraz se evacuó con monóxido de carbono (3 ciclos de vacío + relleno con monóxido de carbono) y se hizo burbujear monóxido de carbono a través de la suspensión roja durante 1 minuto. Bajo una atmósfera de monóxido de carbono (globo), la mezcla se calentó a 85 °C durante 21,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 mL) - agua (10 mL) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2 x 10 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (4 x 10 mL) y después con salmuera (10 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 40 mg de un aceite rojo. El residuo se purificó en un aparato ISCO mediante el uso de una columna RediSep de 12 g con DCM - 2% de NH<sub>4</sub>OH / MeOH (0-20%) para proporcionar 32 mg de un aceite rojo. El residuo se purificó con una HPLC preparativa con agua (0,05% de TFA)-MeOH (0,05% de TFA) del 20 al 100%. Se combinaron las fracciones deseadas y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo obtenido se liofilizó a partir de acetonitrilo para proporcionar 2,2,2-trifluoroacetato de 3-bencil-1-((3-(piperidin-1-il)propil)amino)-5H-pirido[4,3-b]indol-7-carboxilato de metilo (18,4 mg, 0,032 mmol, rendimiento del 44,0%) en forma de un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN de la base libre (sal de TFA en DMSO tratada con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido y después filtrada) (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,39 (m, *J*=5,1 Hz, 2 H) 1,51 (quin, *J*=5,5 Hz, 4 H) 1,82 (quin, *J*=6,9 Hz, 2 H) 2,18 - 2,46 (m, 6 H) 3,61 (q, *J*=6,7 Hz, 2H) 3,88 (s, 3 H) 3,98 (s, 2 H) 6,57 (s, 1 H) 6,59 (t, *J*=5,5 Hz, 1 H) 7,13 - 7,22 (m, 1 H) 7,27 (t, *J*=7,4 Hz, 2 H) 7,36 (m, *J*=7,0 Hz, 2 H) 7,77 (dd, *J*=8,2, 1,4 Hz, 1 H) 8,00 (d, *J*=1,4 Hz, 1 H) 8,30 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H) 11,59 (s, 1 H); HRMS *m/z* 457,2596 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 3



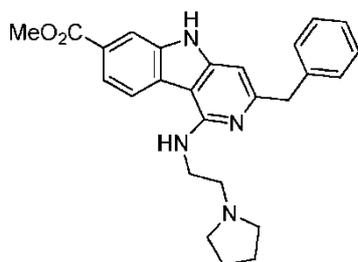
## 3-bencil-1-((2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)-5H-pirido[4,3-b]indol-7-carboxilato de metilo

40 Intermedio 3A

3-bencil-7-bromo-*N*-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-5*H*-pirido[4,3-*b*]indol-1-amina

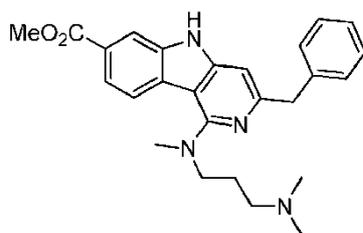
- 5 Siguiendo el procedimiento para la preparación del Intermedio 2F mediante el uso del Intermedio 2E purificado (30 mg, 0,081 mmol) y 2-(pirrolidin-1-il)etanamina (0,512 ml, 4,04 mmol) se proporcionó 3-bencil-7-bromo-*N*-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-5*H*-pirido[4,3-*b*]indol-1-amina (21 mg, 0,047 mmol, rendimiento del 57,9%) en forma de un aceite rojo. LCMS  $m/z$  449,2, 451,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 3

3-bencil-1-((2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)-5*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-carboxilato de metilo

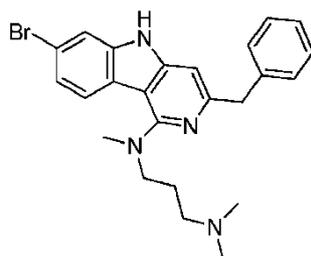
- 10 Siguiendo el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1 mediante el uso de 3-bencil-7-bromo-*N*-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-5*H*-pirido[4,3-*b*]indol-1-amina (21 mg, 0,047 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (1,049 mg, 4,6 μmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (5,41 mg, 9,3 μmol), MeOH (76 μl, 1,86 mmol) y trietilamina (326 μl, 2,3 mmol) se proporcionó 3-bencil-1-((2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)-5*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-carboxilato de metilo (10,2 mg, 0,024 mmol, rendimiento del 50,9%) en forma de un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,60 - 1,87 (m, 4 H) 2,57 - 3,03 (m, 6 H) 3,66 - 3,82 (m, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 4,00 (s, 2 H) 6,64 (s, 1 H) 6,61 (s ancho, 1 H) 7,14 - 7,23 (m, 1 H) 7,29 (t, *J*=7,63 Hz, 2 H) 7,32 - 7,39 (m, 2 H) 7,80 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,28 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 11,65 (s ancho, 1 H); HRMS  $m/z$  429,2293 (M+H)<sup>+</sup>.
- 15

## Ejemplo 4



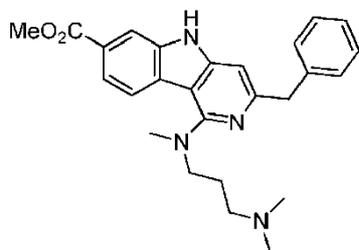
- 20 3-bencil-1-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-carboxilato de metilo

## Intermedio 4A

*N*<sup>1</sup>-(3-bencil-1-bromo-5*H*-pirido[4,3-*b*]indol-1-il)-*N*<sup>3</sup>,*N*<sup>3</sup>-trimetilpropan-1,3-diamina

Siguiendo el procedimiento para la preparación del Intermedio 2F mediante el uso del Intermedio 2E purificado (30 mg, 0,08 mmol) y N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-trimetilpropan-1,3-diamina (0,591 ml, 4,04 mmol) se proporcionó N<sup>1</sup>-(3-bencil-7-bromo-5H-pirido[4,3-b]indol-1-il)-N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>,N<sup>3</sup>-trimetilpropan-1,3-diamina (22 mg, 0,049 mmol, rendimiento del 60,4%) en forma de un aceite amarillo. LCMS m/z 451,2, 453,2 (M+H)<sup>+</sup>.

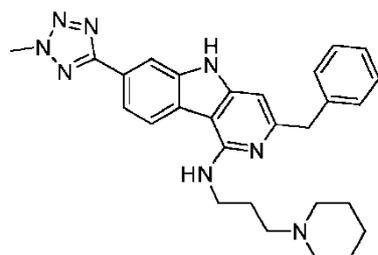
## 5 Ejemplo 4



3-bencil-1-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5H-pirido[4,3-b]indol-7-carboxilato de metilo

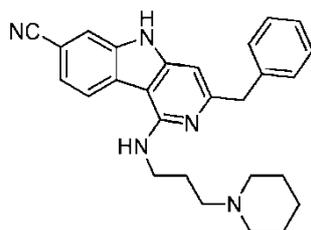
10 Siguiendo el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1 mediante el uso de N<sup>1</sup>-(3-bencil-7-bromo-5H-pirido[4,3-b]indol-1-il)-N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>,N<sup>3</sup>-trimetilpropan-1,3-diamina (22 mg, 0,05 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (1,6 mg, 7,3 μmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (8,5 mg, 0,015 mmol), MeOH (79 μl, 1,95 mmol) y trietilamina (340 μl, 2,43 mmol) se proporcionó 3-bencil-1-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5H-pirido[4,3-b]indol-7-carboxilato de metilo (12,7 mg, 0,029 mmol, rendimiento del 60,5%) en forma de un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1,75 (quin, *J*=7,24 Hz, 2 H) 2,06 (s, 6 H) 2,20 (t, *J*=6,06 Hz, 2 H) 3,03 (s, 3 H) 3,42 - 3,52 (m, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 4,07 (s, 2 H) 6,86 (s, 1 H) 7,15 - 7,22 (m, 1 H) 7,28 (t, *J*=7,43 Hz, 2 H) 7,32 - 7,39 (m, 2 H) 7,84 (dd, *J*=8,41, 1,20 Hz, 1 H) 7,94 (d, *J*=8,40 Hz, 1 H) 8,05 (d, *J*=1,20 Hz, 1 H) 11,76 (s, 1 H); HRMS m/z 431,2453 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 5



3-bencil-7-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)-5H-pirido[4,3-b]indol-1-amina

## Intermedio 5A



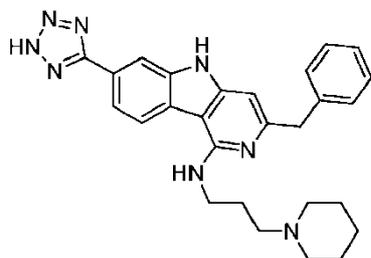
20

3-bencil-1-((3-(piperidin-1-il)propil)amino)-5H-pirido[4,3-b]indol-7-carbonitrilo

25 Una mezcla de 3-bencil-7-bromo-N-(3-(piperidin-1-il)propil)-5H-pirido[4,3-b]indol-1-amina (0,022 g, 0,046 mmol), cianuro de zinc (10,8 mg, 0,09 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (10,6 mg, 9,2 μmol) en DMF (0,70 ml, 9,04 mmol) se purgó con nitrógeno (3 ciclos de vacío + relleno con nitrógeno). La mezcla se calentó a 160 °C en un aparato de microondas durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en EtOAc (30 mL) y se lavó con agua (2 x 10 mL) y después con salmuera (10 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 35 mg de un aceite rojo. El residuo se purificó en un aparato ISCO mediante el uso de una columna RediSep de 4 g con DCM - 2% de NH<sub>4</sub>OH / MeOH (0-20%), y el sólido obtenido se liofilizó a partir de acetonitrilo para proporcionar 3-bencil-1-((3-(piperidin-1-il)propil)amino)-5H-pirido[4,3-b]indol-7-carbonitrilo (14,3 mg, 0,03 mmol, rendimiento del 73,3%) en forma de un sólido rosa. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1,31 - 1,45 (m, 2 H) 1,50 (s, 4 H) 1,81 (s, 2 H) 2,20 - 2,46 (m, 6 H) 3,54 - 3,65 (m, 2 H) 3,98 (s, 2 H) 6,59 (s, 1 H) 6,65 (t, *J*=5,48 Hz, 1 H) 7,13 - 7,22 (m, 1 H) 7,27 (t, *J*=7,43 Hz, 2 H) 7,36 (d, *J*=7,43 Hz, 2 H) 7,56 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 8,39 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 11,76 (s, 1 H); HRMS m/z 424,2485 (M+H)<sup>+</sup>.

30

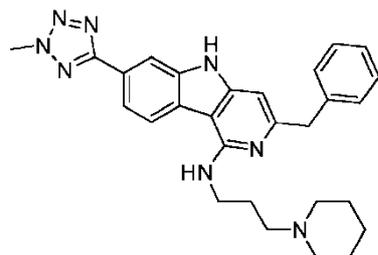
## Intermedio 5B



## 3-bencil-N-(3-(piperidin-1-il)propil)-7-(2H-tetrazol-5-il)-5H-pirido[4,3-b]indol-1-amina

- 5 Una mezcla de 3-bencil-1-((3-(piperidin-1-il)propil)amino)-5H-pirido[4,3-b]indol-7-carbonitrilo (13,1 mg, 0,03 mmol) y azidotributilestaño (89  $\mu$ l, 0,32 mmol) en (trifluorometil)benceno (750  $\mu$ l) se calentó a 180 °C en un aparato de microondas durante 30 minutos. La mezcla se concentró hasta sequedad para proporcionar un aceite rojo al que se añadió MeOH (750  $\mu$ l) y HCl 4 M en 1,4-dioxano (232  $\mu$ l, 0,928 mmol). Se añadió Et<sub>2</sub>O (1,4 mL) y la suspensión resultante se agitó durante 1 hora. Los sólidos se recogieron en un embudo Buchner y se lavaron con Et<sub>2</sub>O (3 x 0,5 mL) y después con hexano (3 x 0,5 mL). El sólido se secó a 20 °C a alto vacío para proporcionar hidrocloreto de 3-bencil-N-(3-(piperidin-1-il)propil)-7-(2H-tetrazol-5-il)-5H-pirido[4,3-b]indol-1-amina (16 mg, 0,032 mmol, rendimiento del 103%) en forma de un sólido marrón. LCMS m/z 451,2, 467,4 (M+H)<sup>+</sup>.

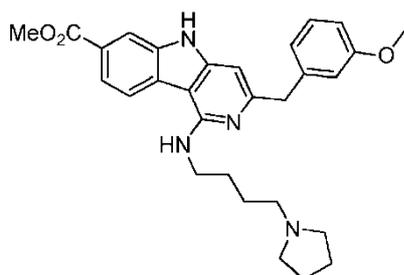
## Ejemplo 5



## 3-bencil-7-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)-5H-pirido[4,3-b]indol-1-amina

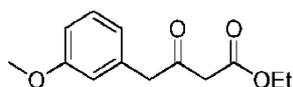
- 15 A una mezcla de hidrocloreto de 3-bencil-N-(3-(piperidin-1-il)propil)-7-(2H-tetrazol-5-il)-5H-pirido[4,3-b]indol-1-amina (16 mg, 0,032 mmol) y DIPEA (23,76  $\mu$ l, 0,136 mmol) en THF (1 mL) y MeOH (0,25 ml) se le añadió diazometano 0,5 M en Et<sub>2</sub>O (372  $\mu$ l, 0,18 mmol). Al finalizar, la reacción se paró con ácido acético (3 gotas) y se concentró hasta sequedad en un rotavapor. El residuo se purificó con una HPLC preparativa con agua (0,05% de TFA)-MeOH (0,05% de TFA) del 20 al 100%. Se combinaron las fracciones deseadas y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo obtenido se liofilizó a partir de acetonitrilo para proporcionar 2,2,2-trifluoroacetato de 3-bencil-7-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)-5H-pirido[4,3-b]indol-1-amina (10,4 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 56,5%) en forma de un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN de la base libre (sal de TFA en DMSO tratada con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido y después filtrada) (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,40 (m, J=5,09 Hz, 2 H) 1,52 (dt, J=10,86, 5,33 Hz, 4 H) 1,83 (dt, J=13,89, 6,75 Hz, 2 H) 2,25 - 2,42 (m, 6 H) 3,56 - 3,66 (m, 2 H) 3,98 (s, 2 H) 4,43 (s, 3 H) 6,53 (t, J=5,28 Hz, 1 H) 6,58 (s, 1 H) 7,14 - 7,22 (m, 1 H) 7,28 (t, J=7,63 Hz, 2 H) 7,37 (d, J=7,04 Hz, 2 H) 7,86 (dd, J=8,20, 1,20 Hz, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,35 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 11,57 (s ancho, 1 H); HRMS m/z 481,2823 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 6



## 3-(3-metoxibencil)-1-((4-(pirrolidin-1-il)butil)amino)-5H-pirido[4,3-b]indol-7-carboxilato de metilo

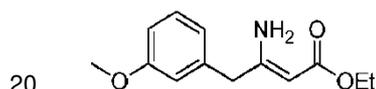
- 30 Intermedio 6A



## 4-(3-metoxifenil)-3-oxobutanoato de etilo

5 A una disolución de ácido 2-(3-metoxifenil)acético (5 g, 30,1 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) se le añadió CDI (5,28 g, 32,6 mmol) en porciones a lo largo de 5 minutos. La mezcla se agitó a 20 °C durante 30 minutos. Se añadió ácido de Meldrum (4,70 g, 32,6 mmol) y se agitó a 20 °C durante 16 horas. Al finalizar, la mezcla de reacción se vertió en HCl del 5% (175 mL, 245 mmol). Se agitó enérgicamente y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl del 5% (125 mL) y después con agua (125 mL). La capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 9,56 g en forma de un aceite naranja claro. El aceite se colocó en un matraz de fondo redondo de 100 mL y se disolvió en EtOH anhidro (25 mL, 429 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora y después se concentró hasta sequedad en un rotavapor. El aceite resultante se vertió en una disolución de  $\text{NaHCO}_3$  del 5 %p en agua (175 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (125 mL) y después con salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 6,55 g en forma de un aceite naranja claro. El residuo se purificó en un aparato ISCO mediante el uso de una columna RediSep Gold de 120 g (Hex/EtOAc) para proporcionar 4-(3-metoxifenil)-3-oxobutanoato de etilo (6,1 g, 25,8 mmol, rendimiento del 86%) en forma de un aceite incoloro.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,17 (t,  $J=7,20$  Hz, 3 H) 3,64 (s, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 3,83 (s, 2 H) 4,07 (q,  $J=7,20$  Hz, 2 H) 6,73 - 6,78 (m, 2 H) 6,80 - 6,86 (m, 1 H) 7,19 - 7,27 (m, 1 H); LCMS  $m/z$  237,2 (M+H)<sup>+</sup>.

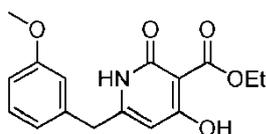
## Intermedio 6B



## 3-amino-4-(3-metoxifenil)but-2-enoato de etilo

25 Una mezcla de 4-(3-metoxifenil)-3-oxobutanoato de etilo (6,1 g, 25,8 mmol) y acetato de amonio (9,95 g, 129 mmol) en EtOH anhidro (103 mL) se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla se concentró hasta sequedad en un rotavapor y se diluyó con EtOAc (129 mL). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 129 mL) y después con salmuera (30 mL). La capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad para proporcionar 3-amino-4-(3-metoxifenil)but-2-enoato de etilo (6,07 g, 25,8 mmol, rendimiento del 100%) en forma de un aceite amarillo.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,12 (t,  $J=7,04$  Hz, 3 H) 3,34 (s, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 3,94 (q,  $J=7,04$  Hz, 2 H) 4,31 (s, 1 H) 6,77 - 6,83 (m, 1 H) 6,83 - 6,89 (m, 2 H) 7,02 (s ancho, 1 H) 7,21 (t,  $J=8,02$  Hz, 1 H) 7,71 (s ancho, 1 H); LCMS  $m/z$  236,2 (M+H)<sup>+</sup>.

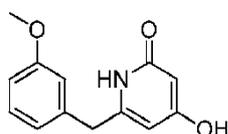
## 30 Intermedio 6C



## 4-hidroxi-6-(3-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo

35 Una mezcla de 3-amino-4-(3-metoxifenil)but-2-enoato de etilo (6,07 g, 25,8 mmol), malonato de dietilo (4,13 mL, 27,1 mmol) y etóxido sódico del 21 %p en etanol (11,56 mL, 31,0 mmol) se calentó a 150 °C y se agitó durante 43 horas. La suspensión se enfrió a 20 °C y se vertió en una mezcla de agua:hielo (1:1) (65 g). Se acidificó la mezcla a pH 1,5 con HCl 2 N en agua (21,93 mL, 43,9 mmol). Se calentó a 45 °C y se enfrió lentamente a 20 °C. La suspensión blanca resultante se agitó durante 2 horas. Los sólidos se recogieron en un embudo Buchner, y los sólidos se lavaron con agua (2 x 15 mL). Se secó el producto a 20 °C a alto vacío hasta un peso constante para proporcionar 4-hidroxi-6-(3-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (6,92 g, 22,81 mmol, rendimiento del 88%) en forma de un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,24 (t,  $J=7,04$  Hz, 3 H) 3,72 (s, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 4,23 (q,  $J=7,04$  Hz, 2 H) 5,73 (s, 1 H) 6,80 - 6,86 (m, 1 H) 6,88 (d,  $J=7,83$  Hz, 1 H) 6,91 - 6,95 (m, 1 H) 7,20 - 7,28 (m, 1 H) 11,53 (s ancho, 1 H) 12,39 (s, 1 H); LCMS  $m/z$  304,1 (M+H)<sup>+</sup>.

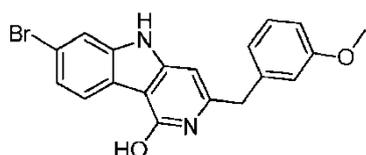
## Intermedio 6D



## 4-hidroxi-6-(3-metoxibencil)piridin-2(1H)-ona

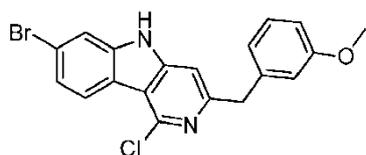
Una mezcla de 4-hidroxi-6-(3-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (6,67 g, 21,99 mmol) en una disolución de hidróxido potásico (7,26 g, 110 mmol) en agua (53,5 mL) se calentó a reflujo durante 2,5 horas. La mezcla se enfrió a 20 °C y se acidificó a pH 2 con HCl 4 M en agua (29,4 mL). La suspensión blanca resultante se agitó durante 30 minutos. Los sólidos se recogieron en un embudo Buchner, y los sólidos se lavaron con agua (3 x 25 mL). Se secó el producto a 20 °C a alto vacío hasta un peso constante para proporcionar 4-hidroxi-6-(3-metoxibencil)piridin-2(1H)-ona (4,36 g, 18,85 mmol, rendimiento del 86%) en forma de un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,66 (s, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 5,33 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 5,56 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 6,79 - 6,84 (m, 1 H) 6,86 (d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 6,88 - 6,92 (m, 1 H) 7,23 (t, *J*=8,02 Hz, 1 H) 10,32 (s, 1 H) 11,03 (s ancho, 1 H); LCMS *m/z* 232,1 (M+H)<sup>+</sup>.

## Intermedio 6E

7-bromo-3-(3-metoxibencil)-5H-pirido[4,3-*b*]indol-1-ol

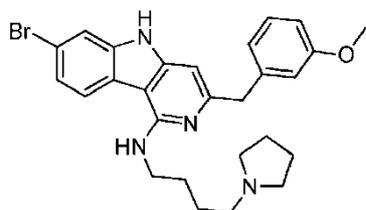
Seguendo el procedimiento para la preparación del Intermedio 2D mediante el uso de la base libre de (3-bromofenil)hidrazina (6,51 g, 34,81 mmol) y el intermedio 6D (4,00 g, 17,3 mmol) se proporcionó 7-bromo-3-(3-metoxibencil)-5H-pirido[4,3-*b*]indol-1-ol (4,70 g, 12,26 mmol, rendimiento del 70,9%) en forma de un sólido gris que contuvo una mezcla de isómeros 7-bromo y 9-bromo (proporción 2,6:1). Este intermedio no se purificó mediante cromatografía rápida. LCMS *m/z* 383,1, 385,1 (M+H)<sup>+</sup>.

## Intermedio 6F

7-bromo-1-cloro-3-(3-metoxibencil)-5H-pirido[4,3-*b*]indol

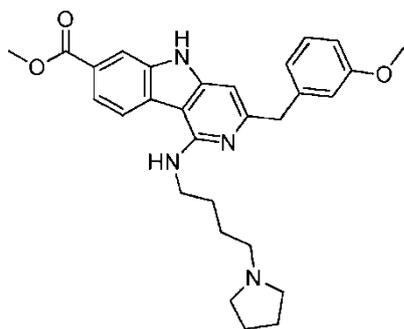
Seguendo el procedimiento para la preparación del Intermedio 2E mediante el uso de 7-bromo-3-(3-metoxibencil)-5H-pirido[4,3-*b*]indol-1-ol (4,2 g, 10,95 mmol) y oxiclورو de fósforo (45,0 mL, 483 mmol) se proporcionó 7-bromo-1-cloro-3-(3-metoxibencil)-5H-pirido[4,3-*b*]indol (4,90 g, 12,20 mmol, rendimiento del 111%) en forma de un sólido gris que contuvo una mezcla de los isómeros 7-bromo y 9-bromo (proporción 2,3:1). Este intermedio no se purificó. LCMS *m/z* 401,1, 403,1 (M+H)<sup>+</sup>.

## Intermedio 6G

7-bromo-3-(3-metoxibencil)-*N*-(4-(pirrolidin-1-il)butil)-5H-pirido[4,3-*b*]indol-1-amina

Seguendo el procedimiento para la preparación del Intermedio 2F mediante el uso del Intermedio 6F (500 mg, 1,245 mmol) y 4-(pirrolidin-1-il)butan-1-amina (0,959 ml, 6,22 mmol) se proporcionó 7-bromo-3-(3-metoxibencil)-*N*-(4-(pirrolidin-1-il)butil)-5H-pirido[4,3-*b*]indol-1-amina (214 mg, 0,422 mmol, rendimiento del 33,9%) en forma de un sólido rosa. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,48 - 1,62 (m, 2 H) 1,62 - 1,81 (m, 6 H) 2,52 - 2,86 (m, 6 H) 3,58 (q, *J*=6,65 Hz, 2 H) 3,72 (s, 3 H) 3,93 (s, 2 H) 6,39 (t, *J*=5,67 Hz, 1 H) 6,56 (s, 1 H) 6,75 (dd, *J*=8,22, 1,57 Hz, 1 H) 6,89 - 6,96 (m, 2 H) 7,19 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,30 (dd, *J*=8,20, 2,00 Hz, 1 H) 7,57 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,18 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 11,44 (s, 1 H); LCMS *m/z* 507,2, 509,2 (M+H)<sup>+</sup>.

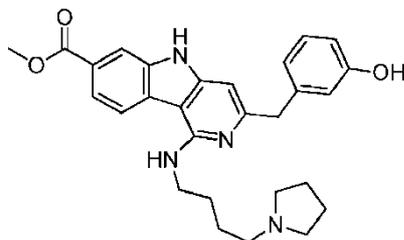
## Intermedio 6H



3-(3-metoxibencil)-1-((4-(pirrolidin-1-il)butil)amino)-5H-pirido[4,3-b]indol-7-carboxilato de metilo

5 Siguiendo el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1 mediante el uso de 7-bromo-3-(3-metoxibencil)-*N*-(4-(pirrolidin-1-il)butil)-5H-pirido[4,3-*b*]indol-1-amina (120 mg, 0,236 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (7,96 mg, 0,035 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (41 mg, 0,071 mmol), MeOH (383  $\mu$ l, 9,46 mmol) y trietilamina (1,65 mL, 11,8 mmol) se proporcionó 3-(3-metoxibencil)-1-((4-(pirrolidin-1-il)butil)amino)-5H-pirido[4,3-*b*]indol-7-carboxilato de metilo (53 mg, 0,109 mmol, rendimiento del 46,1%) en forma de un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,63 - 1,78 (m, 4 H) 1,91 (s ancho, 4 H) 2,99 (s ancho, 2 H) 3,09 - 3,21 (m, 2 H) 3,46 (s ancho, 2 H) 3,58 - 3,68 (m, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 3,88 (s, 3 H) 3,96 (s, 2 H) 6,55 - 6,64 (m, 2 H) 6,78 (m, *J*=8,20, 1,60 Hz, 1 H) 6,89 - 6,98 (m, 2 H) 7,21 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,79 (dd, *J*=8,20, 1,37 Hz, 1 H) 8,01 (d, *J*=1,40 Hz, 1 H) 8,34 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 11,62 (s, 1 H); HRMS *m/z* 487,2701 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 7

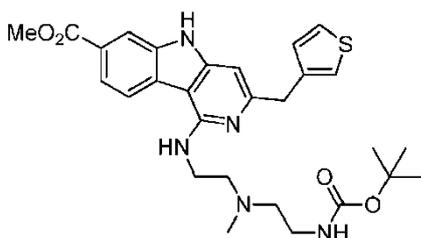


3-(3-hidroxi-bencil)-1-((4-(pirrolidin-1-il)butil)amino)-5H-pirido[4,3-b]indol-7-carboxilato de metilo

15 Una mezcla de 3-(3-metoxibencil)-1-((4-(pirrolidin-1-il)butil)amino)-5H-pirido[4,3-*b*]indol-7-carboxilato de metilo (0,045 g, 0,092 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 mL) se enfrió a -78 °C. Se añadió tribromuro de boro 1 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,555 mL, 0,555 mmol). La suspensión resultante se agitó durante 30 minutos y después se calentó lentamente a 20 °C y se agitó durante 21 horas más. Se añadió MeOH (4,00 ml, 99 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a 20 °C, y después se calentó a reflujo durante 7 horas. La mezcla se concentró hasta sequedad en un rotavapor. El residuo se purificó dos veces en un aparato ISCO mediante el uso de una columna RediSep de 4 g (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) para proporcionar 15 mg en forma de un sólido pegajoso blanquecino. El sólido se suspendió en Et<sub>2</sub>O (2 mL) y se agitó durante 30 minutos. Los sólidos se recogieron en un embudo Buchner, y los sólidos se lavaron con Et<sub>2</sub>O (2 x 0,5 mL). Se secó el producto a 40 °C a alto vacío hasta un peso constante para proporcionar 3-(3-hidroxi-bencil)-1-((4-(pirrolidin-1-il)butil)amino)-5H-pirido[4,3-*b*]indol-7-carboxilato de metilo (13 mg, 0,028 mmol, rendimiento del 29,7%) en forma de un sólido marrón.

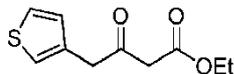
20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,60 - 1,79 (m, 4 H) 1,80 - 2,08 (m, 4H) 2,80 - 3,06 (m, 2 H) 3,08 - 3,21 (m, 2 H) 3,41 - 3,55 (m, 2 H) 3,57 - 3,69 (m, 2 H) 3,82 - 3,96 (m, 5 H) 6,49 - 6,66 (m, 3 H) 6,71 - 6,82 (m, 2 H) 7,08 (t, *J*=7,63 Hz, 1 H) 7,79 (d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 8,01 (s ancho, 1 H) 8,34 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 9,23 (s ancho, 1 H) 11,62 (s ancho, 1 H); HRMS *m/z* 473,2568 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 8



30 1-((2-((2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)(metil)amino)etil)amino)-3-(tiofen-3-ilmetil)-5H-pirido[4,3-*b*]indol-7-carboxilato de metilo

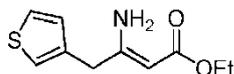
## Intermedio 8A



## 3-oxo-4-(tiofen-3-il)butanoato de etilo

- 5 Siguiendo el procedimiento para la preparación del Intermedio 6A mediante el uso de ácido 2-(tiofen-3-il)acético (6 g, 42,2 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 mL), CDI (7,41 g, 45,7 mmol) y ácido de Meldrum (6,59 g, 45,7 mmol) para la primera reacción y EtOH anhidro (50 mL) para la segunda reacción se proporcionó 3-oxo-4-(tiofen-3-il)butanoato de etilo (8,23 g, 38,8 mmol, rendimiento del 92%) en forma de un aceite naranja claro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1,18 (t, *J*=7,24 Hz, 3 H) 3,63 (s, 2 H) 3,88 (s, 2 H) 4,08 (q, *J*=7,20 Hz, 2 H) 6,96 (dd, *J*=4,89, 1,37 Hz, 1 H) 7,29 (m, *J*=1,76, 0,98 Hz, 1 H) 7,49 (dd, *J*=4,89, 2,93 Hz, 1 H); LCMS *m/z* 213,0 (M+H)<sup>+</sup>.

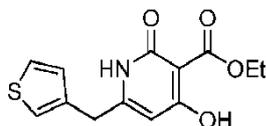
## 10 Intermedio 8B



## 3-amino-4-(tiofen-3-il)but-2-enoato de etilo

- 15 Siguiendo el procedimiento para la preparación del Intermedio 6B mediante el uso de 3-oxo-4-(tiofen-3-il)butanoato de etilo (8,23 g, 38,8 mmol), acetato de amonio (14,94 g, 194 mmol) y EtOH anhidro (155 mL) se proporcionó 3-amino-4-(tiofen-3-il)but-2-enoato de etilo (8,10 g, 38,3 mmol, rendimiento del 99%) en forma de un aceite naranja. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1,12 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 3,40 (s, 2 H) 3,94 (q, *J*=7,04 Hz, 2 H) 4,30 (s, 1 H) 7,04 (s ancho, 1 H) 7,02 (dd, *J*=4,70, 1,17 Hz, 1 H) 7,30 (m, *J*=1,96, 1,17 Hz, 1 H) 7,46 (dd, *J*=4,89, 2,93 Hz, 1 H) 7,70 (s ancho, 1 H); LCMS *m/z* 212,1 (M+H)<sup>+</sup>.

## Intermedio 8C

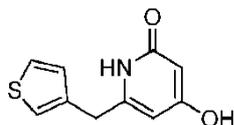


20

## 4-hidroxi-2-oxo-6-(tiofen-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo

- 25 Siguiendo el procedimiento para la preparación del Intermedio 6C mediante el uso de 3-amino-4-(tiofen-3-il)but-2-enoato de etilo (8,10 g, 38,3 mmol), malonato de dietilo (7,31 mL, 47,9 mmol) y etóxido sódico del 21 %p en etanol (20,04 mL, 53,7 mmol) se proporcionó 4-hidroxi-2-oxo-6-(tiofen-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (6,59 g, 23,59 mmol, rendimiento del 61,5%) en forma de un sólido marrón. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1,25 (t, *J*=7,20 Hz, 3 H) 3,77 (s, 2 H) 4,23 (q, *J*=7,20 Hz, 2 H) 5,71 (s, 1 H) 7,06 (dd, *J*=5,09, 1,17 Hz, 1 H) 7,36 (dd, *J*=2,74, 1,17 Hz, 1 H) 7,51 (dd, *J*=5,10, 2,70 Hz, 1 H) 11,53 (s ancho, 1 H) 12,42 (s, 1 H); LCMS *m/z* 280,1 (M+H)<sup>+</sup>.

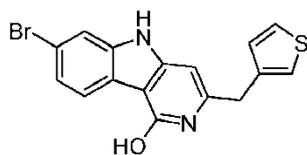
## Intermedio 8D



## 30 4-hidroxi-6-(tiofen-3-ilmetil)piridin-2(1H)-ona

- 35 Siguiendo el procedimiento para la preparación del Intermedio 6D mediante el uso de 4-hidroxi-2-oxo-6-(tiofen-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (6,59 g, 23,59 mmol), hidróxido potásico (7,79 g, 118 mmol) y agua (57,4 mL) se proporcionó 4-hidroxi-6-(tiofen-3-ilmetil)piridin-2(1H)-ona (4,62 g, 22,29 mmol, rendimiento del 94%) en forma de un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 3,71 (s, 2 H) 5,34 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H) 5,55 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H) 7,04 (dd, *J*=4,89, 1,37 Hz, 1 H) 7,32 (m, *J*=1,76, 0,98 Hz, 1 H) 7,49 (dd, *J*=4,89, 2,93 Hz, 1 H) 10,34 (s, 1 H) 11,04 (s ancho, 1 H); LCMS *m/z* 208,2 (M+H)<sup>+</sup>.

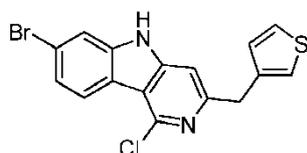
## Intermedio 8E



7-bromo-3-(tiofen-3-ilmetil)-5H-pirido[4,3-b]indol-1-ol

5 Siguiendo el procedimiento para la preparación del Intermedio 2D mediante el uso de la base libre de (3-bromofenil)hidrazina (8,12 g, 43,4 mmol) y el Intermedio 8D (4,50 g, 21,7 mmol) se proporcionó 7-bromo-3-(tiofen-3-ilmetil)-5H-pirido[4,3-b]indol-1-ol (6,69 g, 18,62 mmol, rendimiento del 86%) en forma de un sólido gris que contuvo una mezcla de los isómeros 7-bromo y 9-bromo (proporción 2:1). Este intermedio no se purificó mediante cromatografía rápida. LCMS m/z 359,0, 361,0 (M+H)<sup>+</sup>.

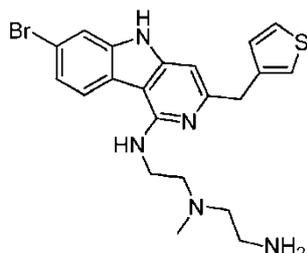
Intermedio 8F



10 7-bromo-1-cloro-3-(tiofen-3-ilmetil)-5H-pirido[4,3-b]indol

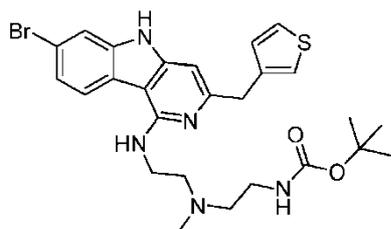
15 Siguiendo el procedimiento para la preparación del Intermedio 2E mediante el uso de 7-bromo-3-(tiofen-3-ilmetil)-5H-pirido[4,3-b]indol-1-ol (6,69 g, 18,63 mmol) y oxocloruro de fósforo (52,1 mL, 558 mmol) se proporcionó 7,85 g en forma de un sólido gris oscuro bruto. El residuo (2,15 g) se purificó en un aparato ISCO mediante el uso de una columna RediSep de 80 g (5,70 g) y se purificó en un aparato ISCO mediante el uso de una columna RediSep Gold de 220 g (Hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) para proporcionar 7,15 g en forma de un sólido oscuro. El sólido se suspendió en 1,4-dioxano (220 mL) y se calentó a reflujo durante 1 hora. Se enfrió a 20 °C y se agitó durante 16 horas. Los sólidos se filtraron en un embudo Buchner y los sólidos se lavaron con 1,4-dioxano (2 x 12,5 mL). El filtrado se concentró hasta sequedad para proporcionar 3,38 g en forma de una espuma marrón. La espuma se dividió en dos porciones y cada una de las porciones se purificaron en un aparato ISCO mediante el uso de una columna RediSep de 120 g (Hex/EtOAc) para proporcionar 7-bromo-1-cloro-3-(tiofen-3-ilmetil)-5H-pirido[4,3-b]indol (1,54 g, 4,08 mmol, rendimiento del 21,90%) en forma de un sólido naranja claro. LCMS m/z 377,0, 379,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermedio 8G

N<sup>1</sup>-(2-aminoetil)-N<sup>2</sup>-(7-bromo-3-(tiofen-3-ilmetil)-5H-pirido[4,3-b]indol-1-il)-N<sup>1</sup>-metiletan-1,2-diamina

25 Siguiendo el procedimiento para la preparación del Intermedio 2F mediante el uso del Intermedio 8F (100 mg, 0,265 mmol) y N<sup>1</sup>-(2-aminoetil)-N<sup>1</sup>-metiletan-1,2-diamina (1,023 mL, 7,94 mmol) se proporcionó N<sup>1</sup>-(2-aminoetil)-N<sup>2</sup>-(7-bromo-3-(tiofen-3-ilmetil)-5H-pirido[4,3-b]indol-1-il)-N<sup>1</sup>-metiletan-1,2-diamina (107 mg, 0,233 mmol, rendimiento del 88%) en forma de una espuma amarilla. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,54 (s ancho, 2 H) 2,26 (s, 3 H) 2,40 (t, *J*=6,46 Hz, 2 H) 2,62 (t, *J*=6,46 Hz, 4 H) 3,66 (q, *J*=6,26 Hz, 2 H) 3,98 (s, 2 H) 6,29 (t, *J*=5,67 Hz, 1 H) 6,56 (s, 1 H) 7,11 (dd, *J*=4,89, 0,98 Hz, 1 H) 7,27 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,31 (dd, *J*=8,41, 1,76 Hz, 1 H) 7,44 (dd, *J*=5,09, 3,13 Hz, 1 H) 7,58 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,08 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 11,46 (s ancho, 1 H); LCMS m/z 458,1, 460,1 (M+H)<sup>+</sup>.

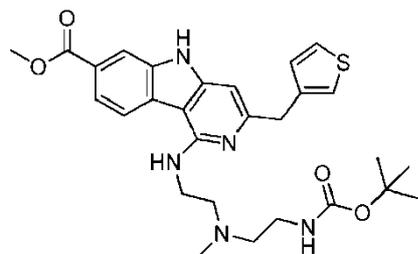
Intermedio 8H



(2-((2-((1-bromo-3-(tiofen-3-ilmetil)-5H-pirido[4,3-b]indol-1-il)amino)etil)(metil)amino)etil)carbamato de *terc*-butilo

- 5 A una mezcla de *N*<sup>1</sup>-(2-aminoetil)-*N*<sup>2</sup>-(7-bromo-3-(tiofen-3-ilmetil)-5H-pirido[4,3-b]indol-1-il)-*N*<sup>1</sup>-metiletan-1,2-diamina (0,099 g, 0,216 mmol) y trietilamina (0,060 ml, 0,432 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4,6 mL) se le añadió una disolución de dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,070 mL, 0,302 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,46 mL). Se agitó a 20 °C durante 15 minutos. La mezcla se concentró hasta sequedad en un rotavapor. El residuo se purificó en un aparato ISCO mediante el uso de una columna RediSep de 12 g (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH) para proporcionar (2-((2-((7-bromo-3-(tiofen-3-ilmetil)-5H-pirido[4,3-b]indol-1-il)amino)etil)(metil)amino)etil)carbamato de *terc*-butilo (107 mg, 0,192 mmol, rendimiento del 89%) en forma de una espuma blanca. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,33 (s, 9 H) 2,27 (s ancho, 3 H) 2,46 (s ancho, 2 H) 2,64 (s ancho, 2 H) 3,06 (s ancho, 2 H) 3,65 (s ancho, 2 H) 3,99 (s, 2 H) 6,27 (s ancho, 1 H) 6,56 (s ancho, 1 H) 6,62 (s ancho, 1 H) 7,10 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 7,26 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,32 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,43 (dd, *J*=4,70, 3,13 Hz, 1 H) 7,58 (s, 1 H) 8,08 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 11,47 (s ancho, 1 H); LCMS *m/z* 558,2, 560,2 (M+H)<sup>+</sup>.

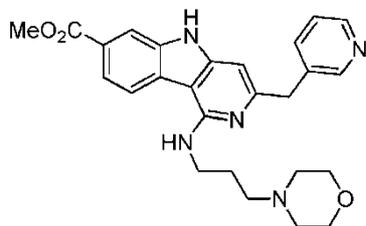
#### Ejemplo 8



- 15 1-((2-((2-((*terc*-butoxicarbonilamino)etil)(metil)amino)etil)amino)-3-(tiofen-3-ilmetil)-5H-pirido[4,3-b]indol-1-carboxilato de metilo

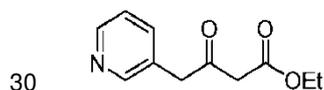
- 20 Siguiendo el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1 mediante el uso de (2-((2-((7-bromo-3-(tiofen-3-ilmetil)-5H-pirido[4,3-b]indol-1-il)amino)etil)(metil)amino)etil)carbamato de *terc*-butilo (88 mg, 0,158 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (5,31 mg, 0,024 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (27,3 mg, 0,047 mmol), MeOH (255 μl, 6,30 mmol) y trietilamina (1,1 mL, 7,88 mmol) se proporcionó 1-((2-((2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)(metil)amino)etil)amino)-3-(tiofen-3-ilmetil)-5H-pirido[4,3-b]indol-7-carboxilato de metilo (46 mg, 0,086 mmol, rendimiento del 54,3%) en forma de una espuma blanca. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,33 (s, 9 H) 2,20 - 2,34 (m, 3 H) 2,43 (s ancho, 2 H) 2,65 (s ancho, 2 H) 3,07 (s ancho, 2 H) 3,67 (s ancho, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 4,01 (s, 2 H) 6,43 (s ancho, 1 H) 6,58 (s, 1 H) 6,63 (s ancho, 1 H) 7,11 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 7,27 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 7,44 (dd, *J*=4,70, 3,13 Hz, 1 H) 7,81 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,22 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 11,62 (s ancho, 1 H); HRMS *m/z* 538,2485 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 9



1-((3-morfolinopropil)amino)-3-(piridin-3-ilmetil)-5H-pirido[4,3-b]indol-7-carboxilato de metilo

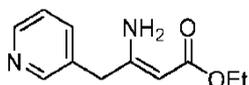
#### Intermedio 9A



3-oxo-4-(piridin-3-il)butanoato de etilo

A una mezcla de hidrocloreuro de ácido 2-(piridin-3-il)acético (15 g, 86 mmol) y trietilamina (12,04 mL, 86 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (144 mL) se le añadió CDI (15,17 g, 94 mmol) en una porción. Se agitó a 20 °C durante 45 minutos y después se añadió ácido de Meldrum (13,49 g, 94 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 19 horas. La mezcla se concentró hasta sequedad en un rotavapor. El aceite resultante se disolvió en EtOAc (225 mL). Se extrajo la capa orgánica con NaHCO<sub>3</sub> saturado (2 x 110 mL) y después con agua - NaHCO<sub>3</sub> saturado (1:1, 110 mL). A las capas acuosas combinadas se les añadió agua (110 mL). La capa acuosa se lavó con EtOAc (3 x 110 mL). La capa acuosa se acidificó hasta pH 4 con HCl concentrado (44 mL). La suspensión resultante se agitó durante 30 minutos. Los sólidos se recogieron en un embudo Buchner, y los sólidos se lavaron con agua (2 x 15 mL). Se secó el producto a 20 °C a alto vacío hasta un peso constante. Al filtrado se le añadió NaCl (50 g) y se agitó hasta su disolución. El filtrado se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 x 175 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad. Los intermedios combinados (21,42 g) se disolvieron en EtOH anhidro (202 mL) y se calentaron a reflujo durante 5 horas. La mezcla se concentró hasta sequedad en un rotavapor. El aceite resultante se añadió a una disolución de bicarbonato sódico del 5 %p en agua (300 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 mL) y después con salmuera (200 mL). Los lavados con agua y salmuera se combinaron y se extrajeron de nuevo con EtOAc (150 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad para proporcionar 3-oxo-4-(piridin-3-il)butanoato de etilo (15,21 g, 73,4 mmol, rendimiento del 85%) en forma de un aceite naranja. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,18 (t, J=7,24 Hz, 3 H) 3,72 (s, 2 H) 3,95 (s, 2 H) 4,09 (q, J=7,17 Hz, 2 H) 7,35 (dd, J=7,63, 4,80 Hz, 1 H) 7,59 (d, J=7,60 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,46 (d, J=4,80 Hz, 1 H); LCMS m/z 208,1 (M+H)<sup>+</sup>.

## 20 Intermedio 9B

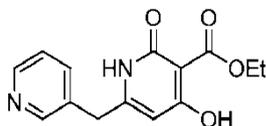


3-amino-4-(piridin-3-il)but-2-enoato de etilo

Siguiendo el procedimiento para la preparación del Intermedio 6B mediante el uso de 3-oxo-4-(piridin-3-il)butanoato de etilo (15,21 g, 73,4 mmol), acetato de amonio (28,3 g, 367 mmol) y EtOH (294 mL) se proporcionó 3-amino-4-(piridin-3-il)but-2-enoato de etilo (12,52 g, 60,7 mmol, rendimiento del 83%) en forma de un sólido amarillo claro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,12 (t, J=7,04 Hz, 3 H) 3,41 (s, 2 H) 3,95 (q, J=7,04 Hz, 2 H) 4,32 (s, 1 H) 7,13 (s ancho, 1 H) 7,30 - 7,37 (m, 1 H) 7,71 (dt, J=7,83, 1,96 Hz, 2 H) 8,44 (dd, J=4,70, 1,57 Hz, 1 H) 8,52 (d, J=1,96 Hz, 1 H); LCMS m/z 207,2 (M+H)<sup>+</sup>.

25

## Intermedio 9C



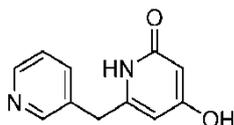
30

4-hidroxi-2-oxo-6-(piridin-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo

Siguiendo el procedimiento para la preparación del Intermedio 6C mediante el uso de 3-amino-4-(piridin-3-il)but-2-enoato de etilo (12,52 g, 60,7 mmol), malonato de dietilo (13,89 mL, 91 mmol) y etóxido sódico del 21 %p en etanol (37,4 mL, 100 mmol) se proporcionó 4-hidroxi-2-oxo-6-(piridin-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (10,72 g, 39,1 mmol, rendimiento del 64,4%) en forma de un sólido marrón. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,24 (t, J=7,04 Hz, 3 H) 3,80 (s, 2 H) 4,23 (q, J=7,04 Hz, 2 H) 5,75 (s, 1 H) 7,32 - 7,41 (m, 1 H) 7,73 (dt, J=7,83, 1,96 Hz, 1 H) 8,48 (dd, J=4,70, 1,56 Hz, 1 H) 8,55 (d, J=1,56 Hz, 1 H) 11,60 (s ancho, 1 H) 12,38 (s, 1 H); LCMS m/z 275,2 (M+H)<sup>+</sup>.

35

## Intermedio 9D



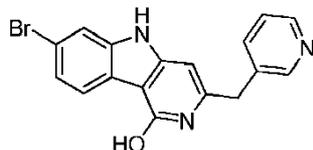
## 40 4-hidroxi-6-(piridin-3-ilmetil)piridin-2(1H)-ona

Una mezcla de 4-hidroxi-2-oxo-6-(piridin-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (10,72 g, 39,1 mmol) en HCl 6 M en agua (78 mL, 469 mmol) se calentó a reflujo durante 22,5 horas. La mezcla se enfrió a 20 °C y se basificó lentamente a pH 8-9 con hidróxido de amonio del 28% de NH<sub>3</sub> (38,0 mL, 563 mmol). A la disolución resultante se le añadió muy lentamente ácido acético (7,68 mL, 134 mmol). La suspensión resultante se agitó durante 1 hora y los sólidos se recogieron en un embudo Buchner. Los sólidos se lavaron con agua (3 x 20 mL). Se secó el producto a 20 °C a alto vacío hasta un peso constante para proporcionar 4-hidroxi-6-(piridin-3-ilmetil)piridin-2(1H)-ona (7,56 g, 37,4 mmol, rendimiento del 96%) en forma de un sólido marrón. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,73 (s, 2 H) 5,35 (d,

45

$J=2,20$  Hz, 1 H) 5,56 (d,  $J=2,20$  Hz, 1 H) 7,32 - 7,38 (m, 1 H) 7,70 (dt,  $J=7,83, 1,96$  Hz, 1 H) 8,46 (dd,  $J=4,70, 1,57$  Hz, 1 H) 8,53 (d,  $J=1,57$  Hz, 1 H) 10,36 (s ancho, 1 H) 11,11 (s ancho, 1 H); LCMS  $m/z$  203,2 (M+H)<sup>+</sup>.

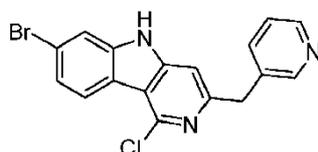
## Intermedio 9E



## 5 7-bromo-3-(piridin-3-ilmetil)-5H-pirido[4,3-b]indol-1-ol

10 Siguiendo el procedimiento para la preparación del Intermedio 2D mediante el uso de la base libre de (3-bromofenil)hidrazina (8,32 g, 44,5 mmol) y el Intermedio 9D (4,50 g, 22,25 mmol) se proporcionó 7-bromo-3-(piridin-3-ilmetil)-5H-pirido[4,3-b]indol-1-ol (7,20 g, 20,33 mmol, rendimiento del 91%) en forma de un sólido gris que contuvo una mezcla de los isómeros 7-bromo y 9-bromo (proporción 2,2:1). Este intermedio no se purificó mediante cromatografía rápida. LCMS  $m/z$  354,1, 356,1 (M+H)<sup>+</sup>.

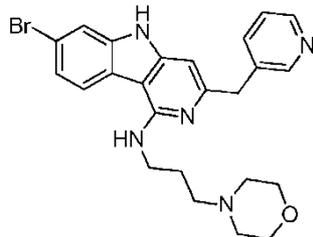
## Intermedio 9F



## 7-bromo-1-cloro-3-(piridin-3-ilmetil)-5H-pirido[4,3-b]indol

15 Una mezcla de 7-bromo-3-(piridin-3-ilmetil)-5H-pirido[4,3-b]indol-1-ol (2,40 g, 6,78 mmol) en oxiclورو de fósforo (18,95 mL, 203 mmol) se calentó a 175 °C durante 15 minutos en un aparato de microondas. Se añadió tolueno (100 mL) y la mezcla se concentró hasta sequedad en un rotavapor. Se añadió agua (60,0 mL), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se filtró para eliminar un sólido negro de la mezcla. El matraz y los sólidos se lavaron con agua (20 mL). Los filtrados combinados se basificaron a pH 8-10 añadiendo hidróxido potásico del 45 %p en agua (7 mL). Se añadió EtOAc (100 mL) y MeOH (10 mL) y se agitó enérgicamente durante 10 minutos. Se filtraron los sólidos y se lavó el matraz y los sólidos con EtOAc (20 mL). Se separaron las capas del filtrado obtenido. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 1,63 g en forma de un sólido marrón. El sólido se suspendió en 1,4-dioxano (50 mL) y se calentó a reflujo durante 30 minutos. Se enfrió lentamente a 20 °C y se agitó durante 16 horas. Los sólidos se recogieron en un embudo Buchner. Los sólidos se lavaron con 1,4-dioxano (2 x 5 mL). Los filtrados combinados se concentraron hasta sequedad para proporcionar 943 mg en forma de un sólido marrón. El residuo se purificó en un aparato ISCO mediante el uso de una columna RediSep de 80 g (EtOAc/MeOH) para proporcionar 7-bromo-1-cloro-3-(piridin-3-ilmetil)-5H-pirido[4,3-b]indol (450 mg, 1,208 mmol, rendimiento del 17,82%) en forma de un sólido marrón. LCMS  $m/z$  372,1, 374,0 (M+H)<sup>+</sup>.

## Intermedio 9G

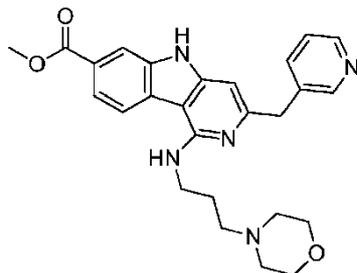


30

## 7-bromo-N-(3-morfolinopropil)-3-(piridin-3-ilmetil)-5H-pirido[4,3-b]indol-1-amina

35 Siguiendo el procedimiento para la preparación del Intermedio 2F mediante el uso del Intermedio 9F (100 mg, 0,268 mmol) y 3-morfolinopropan-1-amina (0,588 ml, 4,03 mmol) se proporcionó 7-bromo-N-(3-morfolinopropil)-3-(piridin-3-ilmetil)-5H-pirido[4,3-b]indol-1-amina (109 mg, 0,227 mmol, rendimiento del 85%) en forma de un sólido marrón. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,77 (quin,  $J=7,04$  Hz, 2 H) 2,22 - 2,42 (m, 6 H) 3,47 - 3,63 (m, 6 H) 3,98 (s, 2 H) 6,44 (t,  $J=5,67$  Hz, 1 H) 6,63 (s, 1 H) 7,25 - 7,34 (m, 2 H) 7,58 (d,  $J=1,57$  Hz, 1 H) 7,74 (dt,  $J=8,02, 1,66$  Hz, 1 H) 8,17 (d,  $J=8,61$  Hz, 1 H) 8,39 (dd,  $J=5,09, 1,56$  Hz, 1 H) 8,58 (d,  $J=1,96$  Hz, 1 H) 11,49 (s, 1 H); LCMS  $m/z$  480,1, 482,2 (M+H)<sup>+</sup>.

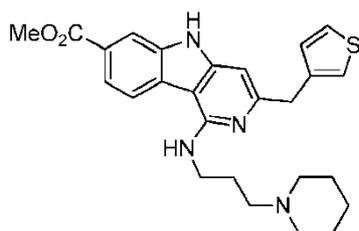
## Ejemplo 9



1-((3-morfolinopropil)amino)-3-(piridin-3-ilmetil)-5H-pirido[4,3-b]indol-7-carboxilato de metilo

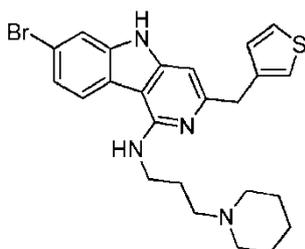
5 Siguiendo el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1 mediante el uso de 7-bromo-*N*-(3-morfolinopropil)-3-(piridin-3-ilmetil)-5H-pirido[4,3-b]indol-1-amina (100 mg, 0,208 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4,67 mg, 0,021 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (24,1 mg, 0,042 mmol), MeOH (337  $\mu$ l, 8,33 mmol) y trietilamina (1,45 mL, 10,41 mmol) se proporcionó 1-((3-morfolinopropil)amino)-3-(piridin-3-ilmetil)-5H-pirido[4,3-b]indol-7-carboxilato de metilo (83 mg, 0,181 mmol, rendimiento del 87%) en forma de un sólido marrón. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,78 (quin, *J*=7,04 Hz, 2 H) 2,23 - 2,43 (m, 6 H) 3,50 - 3,64 (m, 6 H) 3,88 (s, 3 H) 4,00 (s, 2 H) 6,61 (t, *J*=5,67 Hz, 1 H) 6,66 (s, 1 H) 7,30 (dd, *J*=7,83, 4,70 Hz, 1 H) 7,75 (d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 7,78 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,32 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 8,40 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 8,59 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 11,64 (s, 1 H); HRMS *m/z* 460,2354 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 10



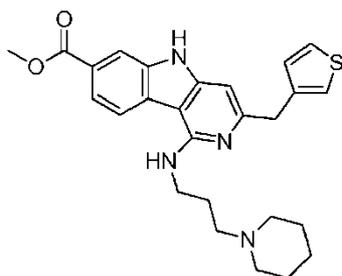
1-((3-(piperidin-1-il)propil)amino)-3-(tiofen-3-ilmetil)-5H-pirido[4,3-b]indol-7-carboxilato de metilo

## 15 Intermedio 10A

7-bromo-*N*-(3-(piperidin-1-il)propil)-3-(tiofen-3-ilmetil)-5H-pirido[4,3-b]indol-1-amina

20 Siguiendo el procedimiento para la preparación del Intermedio 2F mediante el uso del Intermedio 8F (300 mg, 0,794 mmol) y 3-(piperidin-1-il)propan-1-amina (1,894 mL, 11,91 mmol) se proporcionó 7-bromo-*N*-(3-(piperidin-1-il)propil)-3-(tiofen-3-ilmetil)-5H-pirido[4,3-b]indol-1-amina (350 mg, 0,724 mmol, rendimiento del 91%) en forma de una espuma amarilla. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,33 - 1,44 (m, 2 H) 1,51 (quin, *J*=5,28 Hz, 4 H) 1,83 (quin, *J*=7,04 Hz, 2 H) 2,20 - 2,46 (m, 6 H) 3,60 (q, *J*=6,52 Hz, 2 H) 3,98 (s, 2 H) 6,43 (t, *J*=5,48 Hz, 1 H) 6,54 (s, 1 H) 7,11 (dd, *J*=4,89, 0,98 Hz, 1 H) 7,26 (m, *J*=2,00 Hz, 1 H) 7,27 - 7,32 (m, 1 H) 7,43 (dd, *J*=4,70, 3,13 Hz, 1 H) 7,57 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,16 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 11,45 (s, 1 H); LCMS *m/z* 483,1, 485,1 (M+H)<sup>+</sup>.

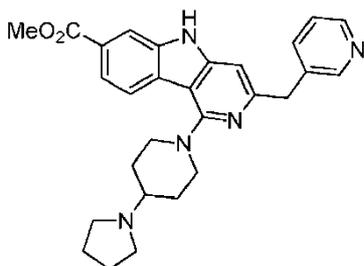
## 25 Ejemplo 10



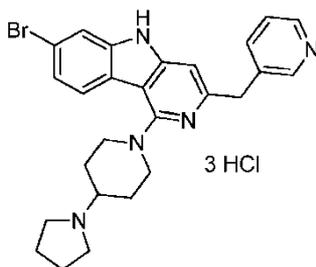
1-((3-(piperidin-1-il)propil)amino)-3-(tiofen-3-ilmetil)-5H-pirido[4,3-b]indol-7-carboxilato de metilo

5 Siguiendo el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1 mediante el uso de 7-bromo-*N*-(3-(piperidin-1-il)propil)-3-(tiofen-3-ilmetil)-5H-pirido[4,3-*b*]indol-1-amina (200 mg, 0,414 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (9,29 mg, 0,041 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (47,9 mg, 0,083 mmol), MeOH (669  $\mu$ l, 16,55 mmol) y trietilamina (2,88 mL, 20,68 mmol) se proporcionó 1-((3-(piperidin-1-il)propil)amino)-3-(tiofen-3-ilmetil)-5H-pirido[4,3-*b*]indol-7-carboxilato de metilo (164 mg, 0,355 mmol, rendimiento del 86%) en forma de una espuma naranja. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,09 (s ancho, 2 H) 1,43 (s ancho, 2 H) 1,57 (s ancho, 4 H) 1,91 (s ancho, 2 H) 2,33 (s ancho, 2 H) 2,82 (s ancho, 2 H) 3,63 (q, *J*=6,26 Hz, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 4,00 (s, 2 H) 6,58 (s, 1 H) 6,63 (s ancho, 1 H) 7,11 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 7,27 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,44 (dd, *J*=4,89, 2,93 Hz, 1 H) 7,78 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,32 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 11,62 (s, 1 H); HRMS *m/z* 463,2171 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 11

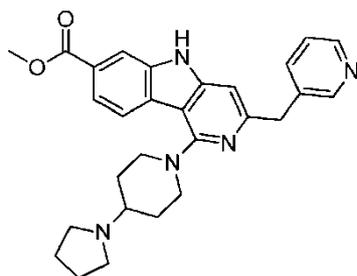
3-(piridin-3-ilmetil)-1-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-5H-pirido[4,3-*b*]indol-7-carboxilato de metilo

## 15 Intermedio 11A

Trijhidrocloruro de 7-bromo-3-(piridin-3-ilmetil)-1-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-5H-pirido[4,3-*b*]indol

20 Siguiendo el procedimiento para la preparación del Intermedio 2F mediante el uso del Intermedio 9F (100 mg, 0,268 mmol) y 4-(pirrolidin-1-il)piperidina (0,621 g, 4,03 mmol) se proporcionó un producto bruto. El aceite obtenido se disolvió en MeOH (3 mL). Se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,235 ml, 0,939 mmol), seguido de la adición lenta de EtOAc (7,5 mL). La suspensión resultante se agitó durante 2 horas. Los sólidos se recogieron en un embudo Buchner y se lavaron con MeOH / EtOAc (1:5, 3 x 0,5 mL). Se secó el producto a 20 °C a alto vacío hasta un peso constante para proporcionar trihidrocloruro de 7-bromo-3-(piridin-3-ilmetil)-1-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-5H-pirido[4,3-*b*]indol (117 mg, 0,195 mmol, rendimiento del 72,7%) en forma de un sólido marrón. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,80 - 2,10 (m, 6 H) 2,13 - 2,30 (m, 2 H) 2,89 - 3,18 (m, 4 H) 3,39 (s ancho, 1 H) 3,49 - 3,59 (m, 2 H) 3,94 (d, *J*=11,35 Hz, 2 H) 4,37 - 4,52 (m, 2 H) 7,22 (s ancho, 1 H) 7,47 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,69 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,79 (s ancho, 1 H) 7,95 (m, *J*=5,90, 5,90 Hz, 1 H) 8,52 (d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 8,78 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,97 (s, 1 H) 10,97 (s ancho, 2 H) 12,00 (s ancho, 2 H); LCMS *m/z* 490,2, 492,1 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 11

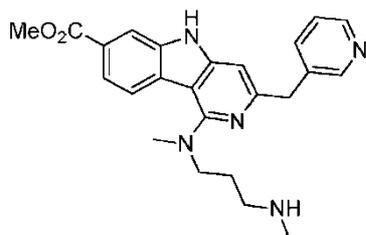


3-(piridin-3-ilmetil)-1-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-5H-pirido[4,3-b]indol-7-carboxilato de metilo

5 Siguiendo el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1 mediante el uso de trihidrocloruro de 7-bromo-3-(piridin-3-ilmetil)-1-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-5H-pirido[4,3-b]indol (100 mg, 0,167 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (3,74 mg, 0,017 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (19,3 mg, 0,033 mmol), MeOH (270  $\mu$ l, 6,67 mmol) y trietilamina (1,16 mL, 8,34 mmol) se proporcionó 3-(piridin-3-ilmetil)-1-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-5H-pirido[4,3-b]indol-7-carboxilato de metilo (64,5 mg, 0,137 mmol, rendimiento del 82%) en forma de un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,62 - 1,79 (m, 6 H) 2,04 (d, *J*=10,17 Hz, 2 H) 2,22 (s ancho, 1 H) 2,56 (s ancho, 4 H) 2,93 (t, *J*=11,93 Hz, 2 H) 3,78 (d, *J*=12,91 Hz, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 4,11 (s, 2 H) 6,99 (s, 1 H) 7,31 (dd, *J*=7,83, 4,70 Hz, 1 H) 7,76 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,82 - 7,91 (m, 2 H) 8,07 (s, 1 H) 8,41 (dd, *J*=4,70, 1,17 Hz, 1 H) 8,57 - 8,64 (m, 1 H) 11,83 (s, 1 H); HRMS *m/z* 470,2550 (M+H)<sup>+</sup>.

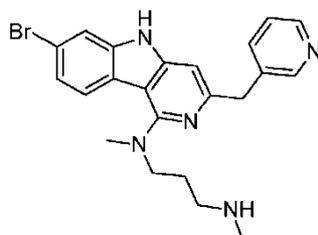
10

## Ejemplo 12



1-(metil(3-(metilamino)propil)amino)-3-(piridin-3-ilmetil)-5H-pirido[4,3-b]indol-7-carboxilato de metilo

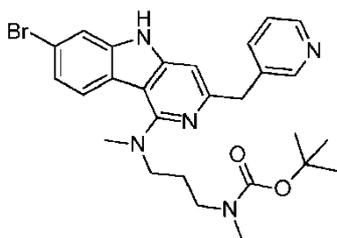
## 15 Intermedio 12A

*N*<sup>1</sup>-(7-bromo-3-(piridin-3-ilmetil)-5H-pirido[4,3-b]indol-1-il)-*N*<sup>1</sup>,*N* <sup>$\beta$</sup> -dimetilpropan-1,3-diamina

20 Siguiendo el procedimiento para la preparación del Intermedio 2F mediante el uso del Intermedio 9F (100 mg, 0,268 mmol) y *N*<sup>1</sup>,*N* <sup>$\beta$</sup> -dimetilpropan-1,3-diamina (1,007 ml, 8,05 mmol) se proporcionó *N*<sup>1</sup>-(7-bromo-3-(piridin-3-ilmetil)-5H-pirido[4,3-b]indol-1-il)-*N*<sup>1</sup>,*N* <sup>$\beta$</sup> -dimetilpropan-1,3-diamina (109 mg, 0,249 mmol, rendimiento del 93%) en forma de una espuma marrón. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,69 (quin, *J*=7,04 Hz, 2 H) 2,16 (s, 3 H) 2,39 (t, *J*=7,04 Hz, 2 H) 2,97 (s, 3 H) 3,40 - 3,49 (m, 2 H) 4,08 (s, 2 H) 6,92 (s, 1 H) 7,30 (dd, *J*=7,83, 4,70 Hz, 1 H) 7,37 (dd, *J*=8,41, 1,76 Hz, 1 H) 7,65 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,71 - 7,79 (m, 2 H) 8,40 (dd, *J*=4,70, 1,57 Hz, 1 H) 8,60 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 11,67 (s ancho, 2 H); LCMS *m/z* 438,2, 440,1 (M+H)<sup>+</sup>.

25

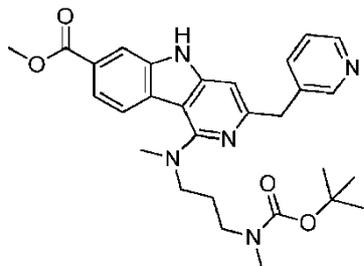
## Intermedio 12B



(3-((7-bromo-3-(piridin-3-ilmetil)-5H-pirido[4,3-b]indol-1-il)(metil)amino)propil(metil)carbamato de *terc*-butilo

5 Siguiendo el procedimiento para la preparación del Intermedio 8H mediante el uso de *N*<sup>1</sup>-(7-bromo-3-(piridin-3-ilmetil)-5H-pirido[4,3-b]indol-1-il)-*N*<sup>6</sup>,*N*<sup>6</sup>-dimetilpropan-1,3-diamina (0,103 g, 0,235 mmol), trietilamina (0,065 ml, 0,470 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) y una disolución de dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,076 ml, 0,329 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,500 ml, 7,78 mmol) se proporcionó 3-((7-bromo-3-(piridin-3-ilmetil)-5H-pirido[4,3-b]indol-1-il)(metil)amino)propil(metil) carbamato de *terc*-butilo (109 mg, 0,202 mmol, rendimiento del 86%) en forma de una espuma blanca. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,12 - 1,39 (m, 9 H) 1,78 (dt, *J*=13,99, 6,90 Hz, 2 H) 2,67 (s, 3 H) 2,98 (s, 3 H) 3,12 (t, *J*=6,85 Hz, 2 H) 3,37 (s ancho, 2 H) 4,08 (s, 2 H) 6,94 (s, 1 H) 7,29 (dd, *J*=7,63, 4,89 Hz, 1 H) 7,35 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,62 - 7,67 (m, 1 H) 7,70 - 7,79 (m, 2 H) 8,40 (dd, *J*=4,70, 1,57 Hz, 1 H) 8,56 - 8,62 (m, 1 H) 11,68 (s ancho, 1 H); LCMS *m/z* 538,2, 540,2 (M+H)<sup>+</sup>.

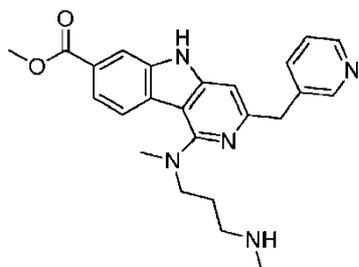
Intermedio 12C



15 1-((3-((*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino)propil)(metil)amino)-3-(piridin-3-ilmetil)-5H-pirido[4,3-b]indol-1-carboxilato de metilo

20 Siguiendo el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1 mediante el uso de 3-((7-bromo-3-(piridin-3-ilmetil)-5H-pirido[4,3-b]indol-1-il)(metil)amino)propil(metil)carbamato de *terc*-butilo (94 mg, 0,175 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (5,88 mg, 0,026 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (30,3 mg, 0,052 mmol), MeOH (282 μl, 6,98 mmol) y trietilamina (1,22 mL, 8,73 mmol) se proporcionó 1-((3-((*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino)propil)(metil)amino)-3-(piridin-3-ilmetil)-5H-pirido[4,3-b]indol-7-carboxilato de metilo (50 mg, 0,097 mmol, rendimiento del 55,3%) en forma de una espuma blanca. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,15 - 1,37 (m, 9 H) 1,80 (dt, *J*=14,09, 7,04 Hz, 2 H) 2,68 (s ancho, 3 H) 3,02 (s, 3 H) 3,13 (t, *J*=6,85 Hz, 2 H) 3,42 (s ancho, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 4,10 (s, 2 H) 6,96 (s, 1 H) 7,30 (dd, *J*=7,63, 4,89 Hz, 1 H) 7,75 (d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 7,84 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,93 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,40 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 8,60 (s, 1 H) 11,82 (s, 1 H); LCMS *m/z* 518,2 (M+H)<sup>+</sup>.

25 Ejemplo 12

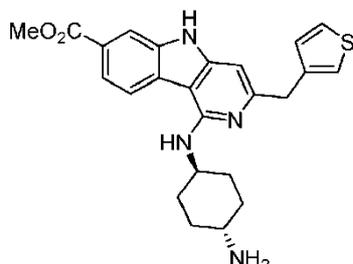


1-(metil(3-(metilamino)propil)amino)-3-(piridin-3-ilmetil)-5H-pirido[4,3-b]indol-7-carboxilato de metilo

30 A una mezcla de 1-((3-((*terc*-butoxicarbonil)-(metil)amino)propil)(metil)amino)-3-(piridin-3-ilmetil)-5H-pirido[4,3-b]indol-7-carboxilato de metilo (0,045 g, 0,087 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (1,0 mL, 12,98 mmol). Se agitó la mezcla durante 30 minutos y se añadió tolueno (2,5 mL). La mezcla se concentró hasta sequedad en un rotavapor. El residuo se purificó en un aparato ISCO mediante el uso de una columna RediSep de 4 g (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH) para proporcionar 1-(metil(3-(metilamino)propil)amino)-3-(piridin-3-ilmetil)-5H-pirido[4,3-b]indol-7-carboxilato de metilo (35 mg, 0,084 mmol, rendimiento del 96%) en forma de una espuma blanca. <sup>1</sup>H RMN

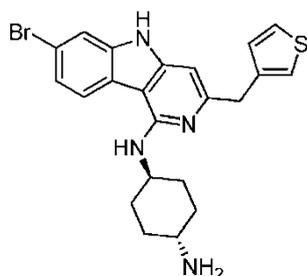
(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,72 (dt, *J*=14,09, 7,04 Hz, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 2,42 (t, *J*=6,85 Hz, 2 H) 3,02 (s, 3 H) 3,48 (t, *J*=7,24 Hz, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 4,09 (s, 2 H) 6,94 (s, 1 H) 7,31 (dd, *J*=7,63, 4,89 Hz, 1 H) 7,76 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,85 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,93 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,40 (d, *J*=4,30 Hz, 1 H) 8,60 (s, 1 H) 11,81 (s ancho, 1 H); HRMS *m/z* 418,2246 (M+H)<sup>+</sup>.

## 5 Ejemplo 13



1-(((1*r*,4*r*)-4-aminociclohexil)amino)-3-(tiofen-3-ilmetil)-5*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-carboxilato de metilo

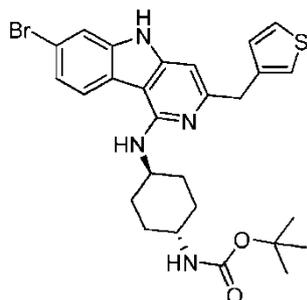
## Intermedio 13A

10 (1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(1-bromo-3-(tiofen-3-ilmetil)-5*H*-pirido[4,3-*b*]indol-1-il)ciclohexan-1,4-diamina

Seguendo el procedimiento para la preparación del Intermedio 2F mediante el uso del Intermedio 8F (100 mg, 0,265 mmol) y (1*r*,4*r*)-ciclohexan-1,4-diamina (0,907 g, 7,94 mmol) se proporcionó (1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(7-bromo-3-(tiofen-3-ilmetil)-5*H*-pirido[4,3-*b*]indol-1-il)ciclohexan-1,4-diamina (105 mg, 0,231 mmol, rendimiento del 87%) en forma de un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,11 - 1,27 (m, 2 H) 1,41 - 1,66 (m, 4 H) 1,82 (m, *J*=11,70 Hz, 2 H) 1,98 (m, *J*=10,20 Hz, 2 H) 2,58 (tt, *J*=10,96, 3,72 Hz, 1 H) 3,98 (s, 2 H) 4,17 (m, *J*=15,40, 7,80, 7,80, 3,90 Hz, 1 H) 5,75 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 6,51 - 6,57 (m, 1 H) 7,09 - 7,16 (m, 1 H) 7,24 - 7,32 (m, 2 H) 7,43 (dd, *J*=4,70, 3,13 Hz, 1 H) 7,54 - 7,59 (m, 1 H) 8,13 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 11,45 (s ancho, 1 H); LCMS *m/z* 455,1, 457,1 (M+H)<sup>+</sup>.

15

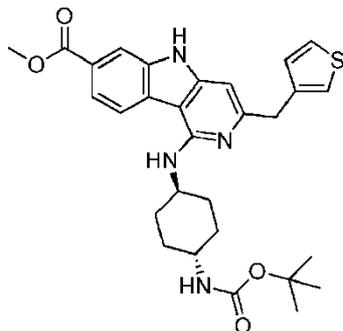
## Intermedio 13B

20 ((1*r*,4*r*)-4-((7-bromo-3-(tiofen-3-ilmetil)-5*H*-pirido[4,3-*b*]indol-1-il)amino)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo

Seguendo el procedimiento para la preparación del Intermedio 8H mediante el uso del Intermedio 13A (0,097 g, 0,213 mmol), trietilamina (0,059 ml, 0,426 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4,5 mL), MeOH (1 mL) y una disolución de dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,081 ml, 0,351 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,45 mL) se proporcionó ((1*r*,4*r*)-4-((7-bromo-3-(tiofen-3-ilmetil)-5*H*-pirido[4,3-*b*]indol-1-il)amino)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (117 mg, 0,211 mmol, rendimiento del 99%) en forma de una espuma blanca. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,26 - 1,45 (m, 11 H) 1,46 - 1,60 (m, 2 H) 1,84 (d, *J*=10,96 Hz, 2 H) 1,91 - 2,07 (m, 2 H) 2,20 - 2,44 (m, 1 H) 3,98 (s, 2 H) 4,08 - 4,24 (m, 1 H) 5,82 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 6,54 (s, 1 H) 6,75 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,12 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 7,26 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,29 (dd, *J*=8,22, 1,56 Hz, 1 H) 7,44 (dd, *J*=4,89, 2,93 Hz, 1 H) 7,56 (d, *J*=1,56 Hz, 1 H) 8,14 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 11,45 (s, 1 H); LCMS *m/z* 555,1, 557,2 (M+H)<sup>+</sup>.

25

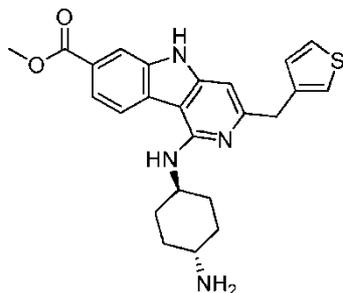
## Intermedio 13C



1-(((1r,4r)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)-3-(tiofen-3-ilmetil)-5H-pirido[4,3-*b*]indol-7-carboxilato de metilo

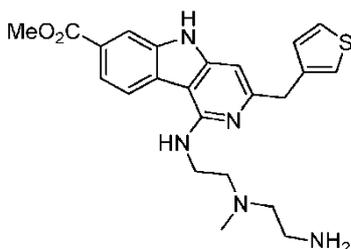
- 5 Siguiendo el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1 mediante el uso del Intermedio 13B (100 mg, 0,180 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (6,06 mg, 0,027 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (31,2 mg, 0,054 mmol), MeOH (291  $\mu$ l, 7,20 mmol) y trietilamina (1,25 mL, 9,00 mmol) se proporcionó 1-(((1r,4r)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)-3-(tiofen-3-ilmetil)-5H-pirido[4,3-*b*]indol-7-carboxilato de metilo (90 mg, 0,168 mmol, rendimiento del 94%) en forma de un sólido amarillo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  ppm 1,26-1,37 (m, 2 H) 1,40 (s, 9 H) 1,48 - 1,63 (m, 2 H) 1,85 (d, *J*=9,78 Hz, 2 H) 2,02 (d, *J*=10,96 Hz, 2 H) 3,25 (m, *J*=3,52 Hz, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 4,00 (s, 2 H) 4,18 (m, *J*=7,80 Hz, 1 H) 5,98 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 6,57 (s, 1 H) 6,76 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,13 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 7,27 (d, *J*=2,74 Hz, 1 H) 7,45 (dd, *J*=4,70, 3,13 Hz, 1 H) 7,78 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,29 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 11,60 (s, 1 H); LCMS *m/z* 535,3 (M+H)<sup>+</sup>.

## Intermedio 13D



- 15 1-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)amino)-3-(tiofen-3-ilmetil)-5H-pirido[4,3-*b*]indol-7-carboxilato de metilo
- 20 Siguiendo el procedimiento para la preparación del Ejemplo 12 mediante el uso del Intermedio 13C (85 mg, 0,159 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) y ácido trifluoroacético (1,5 mL) se proporcionó 1-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)amino)-3-(tiofen-3-ilmetil)-5H-pirido[4,3-*b*]indol-7-carboxilato de metilo (69 mg, 0,159 mmol, rendimiento del 100%) en forma de un sólido amarillo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  ppm 1,39 - 1,66 (m, 4 H) 2,00 (d, *J*=11,35 Hz, 2 H) 2,08 (d, *J*=11,74 Hz, 2 H) 3,00 (t, *J*=11,15 Hz, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 4,01 (s, 2 H) 4,20 (m, *J*=7,40, 3,90 Hz, 1 H) 6,03 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 6,61 (s, 1 H) 7,12 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 7,28 (d, *J*=2,74 Hz, 1 H) 7,38 (s ancho, 2 H) 7,44 (dd, *J*=4,70, 3,13 Hz, 1 H) 7,78 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,28 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 11,65 (s, 1 H); HRMS *m/z* 435,1852 (M+H)<sup>+</sup>.

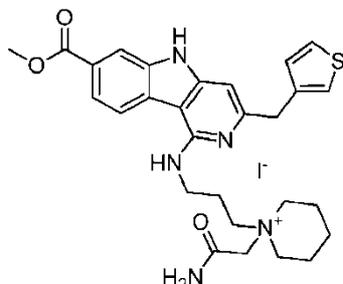
## Ejemplo 14



- 25 1-((2-((2-aminoetil)(metil)amino)etil)amino)-3-(tiofen-3-ilmetil)-5H-pirido[4,3-*b*]indol-7-carboxilato de metilo
- Siguiendo el procedimiento para la preparación del Ejemplo 12 mediante el uso del producto del Ejemplo 8 (40 mg, 0,074 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) y ácido trifluoroacético (1 mL) se proporcionó 1-((2-((2-aminoetil)(metil)amino)etil)amino)-

5 3-(tiofen-3-ilmetil)-5*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-carboxilato de metilo (27 mg, 0,062 mmol, rendimiento del 83%) en forma de un sólido marrón. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 2,43 (t, *J*=6,46 Hz, 2 H) 2,65 (q, *J*=6,26 Hz, 4 H) 3,68 (m, *J*=5,87 Hz, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 4,01 (s, 2 H) 6,45 (t, *J*=4,30 Hz, 1 H) 6,58 (s, 1 H) 7,12 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 7,25 - 7,30 (m, 1 H) 7,44 (dd, *J*=4,70, 3,13 Hz, 1 H) 7,79 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,23 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 11,62 (s ancho, 1 H); HRMS *m/z* 439,1957 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 15



yoduro de 1-(2-amino-2-oxoetil)-1-(3-((7-(metoxicarbonil)-3-(tiofen-3-ilmetil)-5*H*-pirido[4,3-*b*]indol-1-il)amino)propil) piperidin-1-io

10 A una mezcla de 1-((3-(piperidin-1-il)propil)amino)-3-(tiofen-3-ilmetil)-5*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-carboxilato de metilo (50 mg, 0,108 mmol) en THF (2,45 mL) se le añadió 2-yodoacetamida (23,99 mg, 0,130 mmol). Se agitó durante 20 horas y después se añadió otra porción de 2-yodoacetamida (23,99 mg, 0,130 mmol). Después de otros 4 días, se añadió otra porción de 2-yodoacetamida (50,0 mg, 0,270 mmol). La agitación continuó durante otros 8 días. La mezcla se concentró hasta sequedad en un rotavapor. El residuo se purificó en un aparato ISCO mediante el uso de una columna

15 RediSep de 4 g (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) para proporcionar yoduro de 1-(2-amino-2-oxoetil)-1-(3-((7-(metoxicarbonil)-3-(tiofen-3-ilmetil)-5*H*-pirido[4,3-*b*]indol-1-il)amino)propil)piperidin-1-io (31,5 mg, 0,049 mmol, rendimiento del 45,0%) en forma de un sólido marrón. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1,41 -1,64 (m, 2 H) 1,76 (s ancho, 4 H) 2,12 (s, 2 H) 3,35 - 3,46 (m, 2 H) 3,54 - 3,62 (m, 2 H) 3,62 - 3,76 (m, 4 H) 3,88 (s, 3 H) 3,98 - 4,10 (m, 4 H) 6,63 (s, 1 H) 6,72 (t, *J*=5,48 Hz, 1 H) 7,11 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 7,27 (s ancho, 1 H) 7,46 (dd, *J*=4,70, 3,13 Hz, 1 H) 7,74 (s ancho, 1 H) 7,81 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,93 (s ancho, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,34 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 11,65 (s, 1 H); HRMS *m/z* 520,2390 (M)<sup>+</sup>.

20

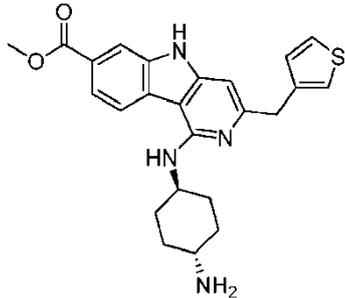
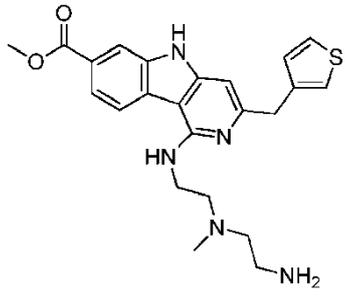
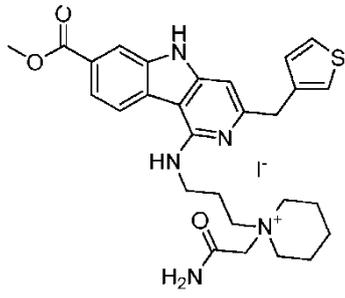
El tiempo de retención de HPLC informado es para la HPLC de fase inversa (Agilent, serie 1200) mediante el uso de las siguientes condiciones: Disolvente A: MeOH:H<sub>2</sub>O:TFA (5:95:0,05); Disolvente B: MeOH:H<sub>2</sub>O:TFA (95:5:0,05); flujo: 2,0 mL/min; gradiente 0 al 100% de B en 1,5 min; tiempo de funcionamiento: 3,5 min; columna: Kinetex C18, 2,6 μm, 100 Å, 4,6 x 30 mm; longitud de onda 254 nm.

25 Tabla 1'

Compuesto número	Estructura	T <sub>R</sub> (min) de HPLC analítica	MS <i>m/z</i> (M+H) <sup>+</sup>	Datos biológicos CE <sub>50</sub>
1'		1,50	367,2	A
2'		1,64	457,2	E

3'	<p>Chemical structure 3': A benzimidazole core with a methoxycarbonyl group (MeO<sub>2</sub>C) at the 6-position, a benzyl group at the 2-position, and a (2-pyrrolidinyl)ethylamino group at the 4-position.</p>	1,62	429,2	E
4'	<p>Chemical structure 4': A benzimidazole core with a methoxycarbonyl group (MeO<sub>2</sub>C) at the 6-position, a benzyl group at the 2-position, and a (3-dimethylaminopropyl)dimethylamino group at the 4-position.</p>	1,63	431,2	E
5'	<p>Chemical structure 5': A benzimidazole core with a 1,2,4-triazol-5-ylmethyl group at the 6-position, a benzyl group at the 2-position, and a (2-piperidinyl)ethylamino group at the 4-position.</p>	1,63	481,4	D
6'	<p>Chemical structure 6': A benzimidazole core with a methyl ester group (CO<sub>2</sub>Me) at the 6-position, a (4-methoxyphenyl)methyl group at the 2-position, and a (2-pyrrolidinyl)ethylamino group at the 4-position.</p>	1,67	487,3	E
7'	<p>Chemical structure 7': A benzimidazole core with a methyl ester group (CO<sub>2</sub>Me) at the 6-position, a (4-hydroxyphenyl)methyl group at the 2-position, and a (2-pyrrolidinyl)ethylamino group at the 4-position.</p>	1,76	473,3	E

8'	<p>Chemical structure 8' features a central indazole ring system. The benzene ring of the indazole is substituted with a methoxycarbonyl group (-COOCH<sub>3</sub>) at the 6-position. The indazole ring is further substituted with a thienylmethyl group (-CH<sub>2</sub>-thiophene) at the 3-position and a secondary amine (-NH-) at the 2-position. This secondary amine is connected to a tertiary amine chain (-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CO-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).</p>	1,72	538,2	A
9'	<p>Chemical structure 9' features a central indazole ring system. The benzene ring of the indazole is substituted with a methoxycarbonyl group (-COOCH<sub>3</sub>) at the 6-position. The indazole ring is further substituted with a pyridin-2-ylmethyl group (-CH<sub>2</sub>-pyridine) at the 3-position and a secondary amine (-NH-) at the 2-position. This secondary amine is connected to a tertiary amine chain (-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O).</p>	1,12	460,3	B
10'	<p>Chemical structure 10' features a central indazole ring system. The benzene ring of the indazole is substituted with a methoxycarbonyl group (-COOCH<sub>3</sub>) at the 6-position. The indazole ring is further substituted with a thienylmethyl group (-CH<sub>2</sub>-thiophene) at the 3-position and a secondary amine (-NH-) at the 2-position. This secondary amine is connected to a tertiary amine chain (-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>).</p>	1,58	463,2	D
11'	<p>Chemical structure 11' features a central indazole ring system. The benzene ring of the indazole is substituted with a methoxycarbonyl group (-COOCH<sub>3</sub>) at the 6-position. The indazole ring is further substituted with a pyridin-2-ylmethyl group (-CH<sub>2</sub>-pyridine) at the 3-position and a secondary amine (-NH-) at the 2-position. This secondary amine is connected to a tertiary amine chain (-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>).</p>	1,22	470,2	A
12'	<p>Chemical structure 12' features a central indazole ring system. The benzene ring of the indazole is substituted with a methoxycarbonyl group (-COOCH<sub>3</sub>) at the 6-position. The indazole ring is further substituted with a pyridin-2-ylmethyl group (-CH<sub>2</sub>-pyridine) at the 3-position and a secondary amine (-NH-) at the 2-position. This secondary amine is connected to a tertiary amine chain (-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>3</sub>).</p>	1,18	418,2	A

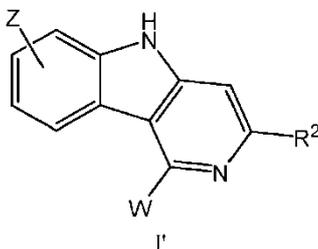
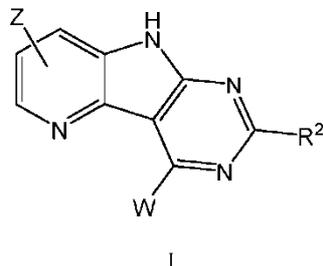
13'		1,64	435,1	D
14'		1,56	438,2	C
15'		1,90	473,2	E

La  $CE_{50}$  se define como la concentración que da como resultado un incremento del 50% del recuento de células  $CD34^+CD45RA^+$  en comparación con los cultivos con vehículo (DMSO). \*  $CE_{50}$  : A >1000 nM; B: > 500-1000 nM; C: >250-500 nM; D = 100-250; E = <100 nM.

Se entiende que los ejemplos y realizaciones descritos en la presente memoria tienen fines ilustrativos solamente.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general



o una sal del mismo, en el que:

5 Z es

1) -P(O)(OR<sup>1</sup>)(OR<sup>1</sup>),

2) -C(O)OR<sup>1</sup>,

3) -C(O)NHR<sup>1</sup>,

4) -C(O)N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>,

10 5) -C(O)R<sup>1</sup>,

6) -CN,

7) -SR<sup>1</sup>,

8) -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,

9) -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>1</sup>,

15 10) -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>,

11) -S(O)R<sup>1</sup>,

12) -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>,

13) -L,

14) -bencilo sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup>,

20 15) -L-heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup> unidos en uno o los dos grupos L y heteroarilo,

16) -L-heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup> unidos en uno o los dos grupos L y heterociclilo,

25 17) -L-arilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup> unidos en uno o los dos grupos L y heteroarilo,

18) -heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup>, o

19) -arilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup>,

y en el que cada sustituyente está unido opcionalmente al grupo L si no está ya presente,

30 y en el que, cuando (R<sup>1</sup>) y R<sup>1</sup> están unidos a un átomo de nitrógeno, opcionalmente están unidos junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3 a 7 miembros que incluye opcionalmente otro u otros heteroátomos seleccionados de N, O y S, y opcionalmente el anillo está sustituido con uno o más R<sup>1</sup> o R<sup>A</sup>;

W es

1) -OR<sup>1</sup>,

2) -L-OH,

- 3) -L-OR<sup>1</sup>,  
4) -SR<sup>1</sup>,  
5) -CN,  
6) -P(O)(OR<sup>1</sup>)(OR<sup>1</sup>),  
5 7) -NHR<sup>1</sup>,  
8) -N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>,  
9) -L-NH<sub>2</sub>,  
10) -L-NHR<sup>1</sup>,  
11) -L-N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>,  
10 12) -L-SR<sup>1</sup>,  
13) -L-S(O)R<sup>1</sup>,  
14) -L-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>,  
15) -L-P(O)(OR<sup>1</sup>)(OR<sup>1</sup>),  
16) -C(O)OR<sup>1</sup>,  
15 17) -C(O)NH<sub>2</sub>,  
18) -C(O)NHR<sup>1</sup>,  
19) -C(O)N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>,  
20) -NHC(O)R<sup>1</sup>,  
21) -NR<sup>1</sup>C(O)R<sup>1</sup>,  
20 22) -NHC(O)OR<sup>1</sup>,  
23) -NR<sup>1</sup>C(O)OR<sup>1</sup>,  
24) -OC(O)NH<sub>2</sub>,  
25) -OC(O)NHR<sup>1</sup>,  
26) -OC(O)N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>,  
25 27) -OC(O)R<sup>1</sup>,  
28) -C(O)R<sup>1</sup>,  
29) -NHC(O)NH<sub>2</sub>,  
30) -NHC(O)NHR<sup>1</sup>,  
31) -NHC(O)N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>,  
30 32) -NR<sup>1</sup>C(O)NH<sub>2</sub>,  
33) -NR<sup>1</sup>C(O)NHR<sup>1</sup>,  
34) -NR<sup>1</sup>C(O)N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>,  
35) -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>,  
36) -NR<sup>1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>,  
35 37) -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,  
38) -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>1</sup>,  
39) -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>,

- 40) -S(O)R<sup>1</sup>,
- 41) -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>,
- 42) -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>,
- 43) -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>1</sup>,
- 5 44) -bencilo sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup>,
- 45) -L-heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup> unidos en uno o los dos grupos L y heteroarilo,
- 46) -L-heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup> unidos en uno o los dos grupos L y heterociclilo,
- 10 47) -L-arilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup> unidos en uno o los dos grupos L y arilo,
- 48) -L-NR<sup>1</sup>(R<sup>1</sup>),
- 49) -L-)<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>,
- 50) -L-(N(R<sup>1</sup>)-L)<sub>n</sub> - N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>,
- 15 51) -L-(N(R<sup>1</sup>)-L)<sub>n</sub> - (N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>)<sub>n</sub>,
- 52) -L-(N(R<sup>1</sup>)-L)<sub>n</sub> - heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup> unidos en uno o los dos grupos L y heteroarilo,
- 53) -L-(N(R<sup>1</sup>)-L)<sub>n</sub> - heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup> unidos en uno o los dos grupos L y heterociclilo,
- 20 54) -L-(N(R<sup>1</sup>)-L)<sub>n</sub> - arilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup> unidos en uno o los dos grupos L y arilo,
- 55) -O-L-N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>,
- 56) -O-L- heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup> unidos en uno o los dos grupos L y heteroarilo,
- 25 57) -O-L- heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup> unidos en uno o los dos grupos L y heterociclilo,
- 58) -O-L- arilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup> unidos en uno o los dos grupos L y arilo,
- 59) -O-L)<sub>2</sub>-NR<sup>1</sup>,
- 30 60) -O-L-(N(R<sup>1</sup>)-L)<sub>n</sub> - N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>,
- 61) -O-L-(N(R<sup>1</sup>)-L)<sub>n</sub> - (N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>)<sub>n</sub>,
- 62) -O-L-(N(R<sup>1</sup>)-L)<sub>n</sub> - heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup> unidos en uno o los dos grupos L y heteroarilo,
- 35 63) -O-L-(N(R<sup>1</sup>)-L)<sub>n</sub> - heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup> unidos en uno o los dos grupos L y heterociclilo,
- 64) -O-L-(N(R<sup>1</sup>)-L)<sub>n</sub>- arilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup>,
- 65) -S-L- heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup>,
- 66) -S-L- heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup>,
- 40 67) -S-L- arilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup> unidos en uno o los dos grupos L y arilo,
- 68) -S-L)<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>,
- 69) -S-L-(N(R<sup>1</sup>)-L)<sub>n</sub> - N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>,

- 70) -S-L-(N(R<sup>1</sup>)-L)<sub>n</sub> - (N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>)<sub>n</sub>,
- 71) -S-L-(N(R<sup>1</sup>)-L)<sub>n</sub> - heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup>,
- 72) -S-L-(N(R<sup>1</sup>)-L)<sub>n</sub> - heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup>,
- 73) -S-L-(N(R<sup>1</sup>)-L)<sub>n</sub> - arilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup>,
- 5 74) -NR<sup>1</sup>(R<sup>1</sup>),
- 75) -(N(R<sup>1</sup>)-L)<sub>n</sub> - N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>,
- 76) -(N(R<sup>1</sup>)-L)<sub>n</sub> - (N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>)<sub>n</sub>,
- 77) -N(R<sup>1</sup>)L<sub>2</sub> - NR<sup>1</sup>,
- 78) -(N(R<sup>1</sup>)-L)<sub>n</sub> - N(R<sup>1</sup>)R<sup>A</sup>,
- 10 79) -(N(R<sup>1</sup>)-L)<sub>n</sub> - heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup>,
- 80) -(N(R<sup>1</sup>)-L)<sub>n</sub> - heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup>,
- 81) -(N(R<sup>1</sup>)-L)<sub>n</sub> - arilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup>,
- 82) -heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup>, o
- 83) -arilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup>,
- 15 84) -X(CR<sup>1</sup>CR<sup>1</sup>)<sub>m</sub>-C(O)-(CR<sup>1</sup>CR<sup>1</sup>)<sub>n</sub>-X(R<sup>1</sup>R<sup>1</sup>)-[L-N(R<sup>1</sup>R<sup>1</sup>)]<sub>p</sub>,
- 85) -X(CR<sup>1</sup>CR<sup>1</sup>)<sub>m</sub>-CR<sup>1</sup>(OR<sup>1</sup>)-(CR<sup>1</sup>CR<sup>1</sup>)<sub>n</sub>-X(R<sup>1</sup>R<sup>1</sup>)-[L-N(R<sup>1</sup>R<sup>1</sup>)]<sub>p</sub>,
- 86) -X(R<sup>1</sup>)-L-N(R<sup>1</sup>)-(LX)<sub>n</sub>-R<sup>A</sup>,
- 87) -X(R<sup>1</sup>)-L-N(R<sup>1</sup>)-(LX)<sub>n</sub>-H,

y en el que cada sustituyente está unido opcionalmente al grupo L si no está ya presente,

- 20 y en el que cuando dos sustituyentes R<sup>1</sup> están presentes en el mismo átomo de nitrógeno, cada sustituyente R<sup>1</sup> se selecciona independientemente de la lista de valores de R<sup>1</sup> descritos más adelante,

y en el que n y m son cada uno independientemente un número entero igual a 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6,

y en el que X es CR<sup>1</sup>R<sup>1</sup>, O, NR<sup>1</sup> o S,

- 25 y en el que, cuando (R<sup>1</sup>) y R<sup>1</sup> están unidos a un átomo de nitrógeno, opcionalmente están unidos junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3 a 7 miembros que incluye opcionalmente otro u otros heteroátomos seleccionados de N, O y S, y opcionalmente el anillo está sustituido con uno o más R<sup>1</sup> o R<sup>A</sup>;

L es

- 1) -alquilo C<sub>1-6</sub>,
- 2) -alquenilo C<sub>2-6</sub>,
- 30 3) -alquinilo C<sub>2-6</sub>,
- 4) -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,
- 5) -cicloalquenilo C<sub>3-7</sub>,
- 6) heterociclilo,
- 7) -alquil C<sub>1-6</sub>-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,
- 35 8) -alquil C<sub>1-6</sub>-heterociclilo,
- 9) arilo, o
- 10) heteroarilo,

y en el que los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están

cada uno independientemente sustituidos opcionalmente con uno o dos sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup>;

R<sup>1</sup> es

- 1) -H,
- 2) -alquilo C<sub>1-6</sub>,
- 5 3) -alqueno C<sub>2-6</sub>,
- 4) -alquino C<sub>2-6</sub>,
- 5) -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,
- 6) -cicloalqueno C<sub>3-7</sub>,
- 7) -C<sub>1-5</sub> fluorado que incluye uno o más átomos de flúor,
- 10 8) -heterociclilo,
- 9) -arilo,
- 10) -heteroarilo,
- 11) -bencilo, o
- 12) 5-[(3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il]pentanoílo,

15 y en el que los grupos alquilo, alqueno, alquino, cicloalqueno, alquilo perfluorado, heterociclilo, arilo, heteroarilo y bencilo están opcionalmente sustituidos cada uno independientemente con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup> y en el que, cuando (R<sup>1</sup>) y R<sup>1</sup> están unidos a un átomo de nitrógeno, opcionalmente están unidos junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3 a 7 miembros que incluye opcionalmente otro u otros heteroátomos seleccionados de N, O y S, y opcionalmente el anillo está sustituido con uno o más R<sup>1</sup> o R<sup>A</sup>;

20 R<sup>2</sup> es

- 1) -H,
- 2) -alquilo C<sub>1-6</sub>,
- 3) -SR<sup>1</sup>,
- 4) -C(O)R<sup>1</sup>,
- 25 5) -S(O)R<sup>1</sup>,
- 6) -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>,
- 7) -bencilo sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup>,
- 8) -L-heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup> unidos en uno o los dos grupos L y heteroarilo,
- 30 9) -L-heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup> unidos en uno o los dos grupos L y heterociclilo,
- 10) -L-arilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup> unidos en uno o los dos grupos L y arilo,
- 11) -heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup>, o
- 35 12) -arilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup>,

y en el que cada sustituyente está unido opcionalmente al grupo L si no está ya presente;

R<sup>A</sup> es

- 1) -halógeno,
- 2) -CF<sub>3</sub>,
- 40 3) -OH,

- 4) -OR<sup>1</sup>,  
5) -L-OH,  
6) -L-OR<sup>1</sup>,  
7) -OCF<sub>3</sub>,  
5 8) -SH,  
9) -SR<sup>1</sup>,  
10) -CN,  
11) -NO<sub>2</sub>,  
12) -NH<sub>2</sub>,  
10 13) -NHR<sup>1</sup>,  
14) -NR<sup>1</sup>R<sup>1</sup>,  
15) -L-NH<sub>2</sub>,  
16) -L-NHR<sup>1</sup>,  
17) -L-NR<sup>1</sup>R<sup>1</sup>,  
15 18) -L-SR<sup>1</sup>,  
19) -L-S(O)R<sup>1</sup>,  
20) -L-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>,  
21) -C(O)OH,  
22) -C(O)OR<sup>1</sup>,  
20 23) -C(O)NH<sub>2</sub>,  
24) -C(O)NHR<sup>1</sup>,  
25) -C(O)N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>,  
26) -NHC(O)R<sup>1</sup>,  
27) -NR<sup>1</sup>C(O)R<sup>1</sup>,  
25 28) -NHC(O)OR<sup>1</sup>,  
29) -NR<sup>1</sup>C(O)OR<sup>1</sup>,  
30) -OC(O)NH<sub>2</sub>,  
31) -OC(O)NHR<sup>1</sup>,  
32) -OC(O)N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>,  
30 33) -OC(O)R<sup>1</sup>,  
34) -C(O)R<sup>1</sup>,  
35) -NHC(O)NH<sub>2</sub>,  
36) -NHC(O)NHR<sup>1</sup>,  
37) -NHC(O)N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>,  
35 38) -NR<sup>1</sup>C(O)NH<sub>2</sub>,  
39) -NR<sup>1</sup>C(O)NHR<sup>1</sup>,  
40) -NR<sup>1</sup>C(O)N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>,

- 41) -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>,
- 42) -NR<sup>1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>,
- 43) -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,
- 44) -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>1</sup>,
- 5 45) -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>,
- 46) -S(O)R<sup>1</sup>,
- 47) -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>,
- 48) -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>,
- 49) -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>1</sup>,
- 10 50) -bencilo,
- 51) -N<sub>3</sub>, o
- 52) -C(-N=N-)(CF<sub>3</sub>),

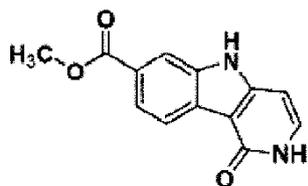
y en el que el grupo bencilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup>,

15 en el que el término "arilo" se define mediante: un grupo monocíclico aromático carbocíclico que contiene 6 átomos de carbono que además puede estar condensado con un segundo grupo carbocíclico de 5 o 6 miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado;

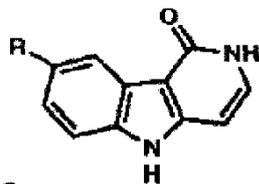
el término "heteroarilo" se define mediante un sistema de anillo monocíclico o bicíclico de hasta 10 átomos, en el que al menos un anillo es aromático, y contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, y S;

20 el término "heterociclilo" pretende significar un sistema de anillo no aromático de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S;

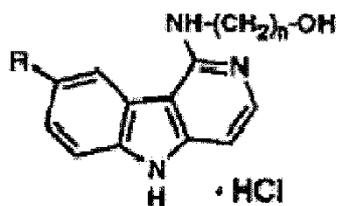
opcionalmente, al menos un átomo de hidrógeno del compuesto está sustituido por un deuterio, opcionalmente, el compuesto está unido a un soporte sólido que es una resina, un polímero o una celulosa que incluye poliestireno reticulado, resina de poliamida, microesferas de agarosa; y dicho compuesto es distinto de:



25

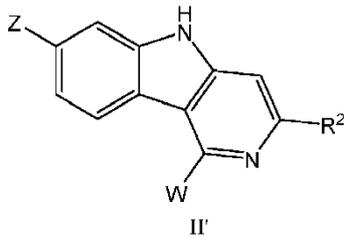
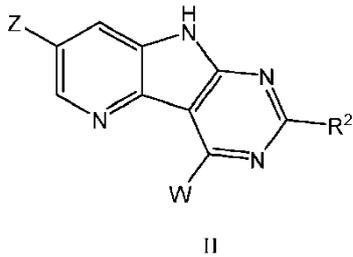


- en el que R es CH<sub>3</sub>



en el que R es CH<sub>3</sub> y n = 2-3.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, que tiene las fórmulas generales II o II'



o una sal del mismo, en el que Z, W y R<sup>2</sup> son cada uno como se definieron en la reivindicación 1.

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

5 Z es

- 1) -CN
- 2) -C(O)OR<sub>1</sub>,
- 3) -C(O)N(R<sub>1</sub>)R<sub>3</sub>,
- 4) -C(O)R<sub>1</sub>, o

10 5) -heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes RA o R<sub>4</sub>, en el que, cuando (R<sub>1</sub>) y R<sub>3</sub> están unidos a un átomo de nitrógeno, opcionalmente están unidos junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3 a 7 miembros que incluye opcionalmente otro u otros heteroátomos seleccionados de N, O y S, y opcionalmente el anillo está sustituido con uno o más RA o R<sub>4</sub>;

W es

- 15 1) -CN,
- 2) -N(R<sub>1</sub>)R<sub>3</sub>,
- 3) -C(O)OR<sub>1</sub>,
- 4) -C(O)N(R<sub>1</sub>)R<sub>3</sub>,
- 5) -NR<sub>1</sub>C(O)R<sub>1</sub>,
- 20 6) -NR<sub>1</sub>C(O)OR<sub>1</sub>,
- 7) -OC(O)N(R<sub>1</sub>)R<sub>3</sub>,
- 8) -OC(O)R<sub>1</sub>,
- 9) -C(O)R<sub>1</sub>,
- 10) -NR<sub>1</sub>C(O)N(R<sub>1</sub>)R<sub>3</sub>,
- 25 11) -NR<sub>1</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>1</sub>,
- 12) -bencilo sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes RA o R<sub>1</sub>,
- 13) -X-L-(X-L)<sub>n</sub> - N(R<sub>1</sub>)R<sub>3</sub>,
- 14) -X-L-(X-L)<sub>n</sub> - heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes RA o R<sub>4</sub> unidos en uno o los dos grupos L y heteroarilo,
- 30 15) -X-L-(X-L)<sub>n</sub> - heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes RA o R<sub>4</sub> unidos en uno

o los dos grupos L y heterociclilo,

16) -X-L-(X-L)<sub>n</sub>- arilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes RA o R4,

17) -X-L-(X-L)<sub>n</sub>-NR1RA o

18) -(N(R<sup>1</sup>)-L)<sub>n</sub> - N<sup>+</sup>R1R3R5 R6<sup>-</sup>

5 en el que n es un número entero igual a 0, 1, 2, 3, 4, o 5,

y en el que, cuando R1 y R3 están unidos a un átomo de nitrógeno, opcionalmente están unidos junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3 a 7 miembros que incluye opcionalmente otro u otros heteroátomos seleccionados de N, O y S, y opcionalmente el anillo está sustituido con uno o más RA o R4;

cada X se selecciona independientemente de O, S, y NR1;

10 cada L es independientemente

1) -alquileo C<sub>1-6</sub>,

2) -alquenileo C<sub>2-6</sub>,

3) -alquinileo C<sub>2-6</sub>,

4) -cicloalquileo C<sub>3-7</sub>, que incluye opcionalmente otro u otros heteroátomos seleccionados de N, O y S o

15 5) -cicloalquenileo C<sub>3-7</sub>, que incluye opcionalmente otro u otros heteroátomos seleccionados de N, O y S

en el que los grupos alquileo, alquenileo, alquinileo, cicloalquileo y cicloalquenileo están opcionalmente sustituidos cada uno independientemente con uno o dos sustituyentes R4 o RA;

R1 es cada uno independientemente

1) -H,

20 2) -alquilo C<sub>1-6</sub>,

3) -alquenilo C<sub>2-6</sub>,

4) -alquinilo C<sub>2-6</sub>,

5) -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,

6) -cicloalquenilo C<sub>3-7</sub>,

25 7) -C<sub>1-5</sub> perfluorado,

8) -heterociclilo,

9) -arilo,

10) -heteroarilo, o

11) -bencilo,

30 en el que los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquileo, alquilo perfluorado, heterociclilo, arilo, heteroarilo y bencilo están opcionalmente sustituidos cada uno independientemente con 1, 2 o 3 sustituyentes RA o R4;

R2 es

1) -H,

2) -alquilo C<sub>1-6</sub>, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes RA

35 3) -C(O)R4,

4) -L-heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes RA o R4

5) -L-heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o más RA o R4, o

6) -L-arilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes RA o R4;

R3 es cada uno independientemente

- 1) -H,
- 2) -alquilo C<sub>1-6</sub>,
- 3) -alqueno C<sub>2-6</sub>,
- 5 4) -alquino C<sub>2-6</sub>,
- 5) -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,
- 6) -cicloalqueno C<sub>3-7</sub>,
- 7) -C<sub>1-5</sub> perfluorado,
- 8) -heterociclilo,
- 10 9) -arilo,
- 10) -heteroarilo, o
- 11) -bencilo,

15 en el que los grupos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, alquilo perfluorado, heterociclilo, arilo, heteroarilo y bencilo están opcionalmente sustituidos cada uno independientemente con 1, 2 o 3 sustituyentes RA o Rd;

R4 es cada uno independientemente

- 1) -H,
- 2) -alquilo C<sub>1-6</sub>,
- 3) -alqueno C<sub>2-6</sub>,
- 20 4) -alquino C<sub>2-6</sub>,
- 5) -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,
- 6) -cicloalqueno C<sub>3-7</sub>,
- 7) -C<sub>1-5</sub> perfluorado,
- 8) -heterociclilo,
- 25 9) -arilo,
- 10) -heteroarilo, o
- 11) -bencilo,

30 en el que los grupos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, alquilo perfluorado, heterociclilo, arilo, heteroarilo y bencilo están opcionalmente sustituidos cada uno independientemente con 1, 2 o 3 sustituyentes RA o Rd;

R5 es cada uno independientemente

- 1) -alquilo C<sub>1-6</sub>,
- 2) -alqueno C<sub>1-6</sub>-alqueno C<sub>2-6</sub> que incluye opcionalmente otro u otros heteroátomos seleccionados de N, O y S
- 35 3) -alqueno C<sub>1-6</sub>-alquino C<sub>2-6</sub> que incluye opcionalmente otro u otros heteroátomos seleccionados de N, O y S
- 4) -L-arilo que incluye opcionalmente uno o más sustituyentes RA o R4
- 5) -L-heteroarilo que incluye opcionalmente uno o más sustituyentes RA o R4
- 6) -alqueno C<sub>1-6</sub>-C(O)O-

7) -alquileo C<sub>1-6</sub>-C(O)OR<sub>1</sub>

8) -alquileo C<sub>1-6</sub>-CN

5 9) -alquileo C<sub>1-6</sub>-C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>3</sub>, en el que R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> opcionalmente están unidos junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3 a 7 miembros que incluye opcionalmente otro u otros heteroátomos seleccionados de N, O y S; o

10) -alquileo C<sub>1-6</sub>-OH;

R<sub>6</sub> es

1) halógeno

2) OC(O)CF<sub>3</sub> o

10 3) OC(O)R<sub>1</sub>;

RA es cada uno independientemente

1) -halógeno,

2) -CF<sub>3</sub>,

3) -OR<sub>1</sub>,

15 4) -L-OR<sub>1</sub>,

5) -OCF<sub>3</sub>,

6) -SR<sub>1</sub>,

7) -CN,

20 8) -NO<sub>2</sub>,

9) -NR<sub>1</sub>R<sub>3</sub>,

10) -L-NR<sub>1</sub>R<sub>1</sub>,

11) -C(O)OR<sub>1</sub>,

12) S(O)<sub>2</sub>R<sub>4</sub>

13) -C(O)N(R<sub>1</sub>)R<sub>3</sub>,

25 14) -NR<sub>1</sub>C(O)R<sub>1</sub>,

15) -NR<sub>1</sub>C(O)OR<sub>1</sub>,

16) -OC(O)N(R<sub>1</sub>)R<sub>3</sub>,

17) -OC(O)R<sub>1</sub>,

18) -C(O)R<sub>4</sub>,

30 19) -NHC(O)N(R<sub>1</sub>)R<sub>3</sub>,

20) -NR<sub>1</sub>C(O)N(R<sub>1</sub>)R<sub>3</sub>, o

21) -N<sub>3</sub>; y

R<sub>d</sub> es cada uno independientemente

1) -H,

35 2) -alquilo C<sub>1-6</sub>,

3) -alqueno C<sub>2-6</sub>,

4) -alquino C<sub>2-6</sub>,

5) -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,

6) -cicloalquenilo C<sub>3-7</sub>,

7) -C<sub>1-5</sub> perfluorado

8) -bencilo o

5 9) -heterociclilo.

4. El compuesto de las reivindicaciones 2 o 3, en el que

Z es

1) -CN

2) -C(O)OR<sub>1</sub>,

10 3) -C(O)N(R<sub>1</sub>)R<sub>3</sub>, o

4) -heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes RA o R<sub>4</sub>,

W es

1) -CN,

2) -N(R<sub>1</sub>)R<sub>3</sub>,

15 3) -bencilo sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes RA o R<sub>1</sub>,

4) -X-L-(X-L)<sub>n</sub> - N(R<sub>1</sub>)R<sub>3</sub>,

5) -X-L-(X-L)<sub>n</sub>-NR<sub>1</sub>RA o

6) -(N(R<sub>1</sub>)-L)<sub>n</sub> - N<sup>+</sup>R<sub>1</sub>R<sub>3</sub>R<sub>5</sub> R<sub>6</sub><sup>-</sup>

en el que n es un número entero igual a 0, 1, 2, o 3

20 y en el que, cuando R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> están unidos a un átomo de nitrógeno, opcionalmente están unidos junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3 a 7 miembros que incluye opcionalmente otro u otros heteroátomos seleccionados de N, O y S, y opcionalmente el anillo está sustituido con uno o más RA o R<sub>4</sub>;

cada X es independientemente O, S, o NR<sub>1</sub>,

L es cada uno independientemente

25 1) -alquileo C<sub>1-6</sub>,

2) -alquenileno C<sub>2-6</sub>,

3) -alquinileno C<sub>2-6</sub>,

4) -cicloalquileo C<sub>3-7</sub>, que incluye opcionalmente otro u otros heteroátomos seleccionados de N, O y S o

5) -cicloalquenileno C<sub>3-7</sub>, que incluye opcionalmente otro u otros heteroátomos seleccionados de N, O y S

30 en el que el alquileo, el alquenileno, el alquinileno, el cicloalquileo y el cicloalquenileno están opcionalmente sustituidos cada uno independientemente con uno o dos sustituyentes R<sub>4</sub> o RA;

R<sub>1</sub> es cada uno independientemente

1) -H,

2) -alquilo C<sub>1-6</sub>,

35 3) -alquenilo C<sub>2-6</sub>,

4) -alquinilo C<sub>2-6</sub>,

5) -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,

6) -cicloalquenilo C<sub>3-7</sub>,

- 7) -C<sub>1-5</sub> perfluorado,
- 8) -heterociclilo,
- 9) -heteroarilo, o
- 10) -bencilo,

5 en el que los grupos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, alquilo perfluorado, heterociclilo, arilo, heteroarilo y bencilo están opcionalmente sustituidos cada uno independientemente con 1, 2 o 3 sustituyentes RA o Rd;

R2 es

- 1) -H,
- 10 2) -alquilo C<sub>1-6</sub>, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes RA
- 3) -C(O)R<sub>4</sub>,
- 4) -L-heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes RA o R<sub>4</sub>
- 5) -L-heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o más RA o R<sub>4</sub>, o
- 6) -L-arilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes RA o R<sub>4</sub>

15 R3 es cada uno independientemente

- 1) -H,
- 2) -alquilo C<sub>1-6</sub>,
- 3) -alqueno C<sub>2-6</sub>,
- 4) -alquino C<sub>2-6</sub>, o
- 20 5) -C<sub>1-5</sub> perfluorado,

en el que los grupos alquilo, alqueno, alquino, alquilo perfluorado están opcionalmente sustituidos cada uno independientemente con 1, 2 o 3 sustituyentes RA o Rd;

R4 es cada uno independientemente

- 1) -H,
- 25 2) -alquilo C<sub>1-6</sub>,
- 3) -alqueno C<sub>2-6</sub>,
- 4) -alquino C<sub>2-6</sub>,
- 5) -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,
- 6) -cicloalqueno C<sub>3-7</sub>,
- 30 7) -C<sub>1-5</sub> perfluorado,
- 8) -heterociclilo,
- 9) -arilo,
- 10) -heteroarilo, o
- 11) -bencilo,

35 en el que los grupos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, alquilo perfluorado, heterociclilo, arilo, heteroarilo y bencilo están opcionalmente sustituidos cada uno independientemente con 1, 2 o 3 sustituyentes RA o Rd;

R5 es cada uno independientemente

- 1) -alquilo C<sub>1-6</sub>,

- 2) -L-arilo que incluye opcionalmente uno o más sustituyentes RA o R4
- 3) -L-heteroarilo que incluye opcionalmente uno o más sustituyentes RA o R4
- 4) -alquileo C<sub>1-6</sub>-C(O)O-
- 5) -alquileo C<sub>1-6</sub>-C(O)OR1
- 6) -alquileo C<sub>1-6</sub>-CN
- 7) -alquileo C<sub>1-6</sub>-C(O)NR1R3, o
- 8) -alquileo C<sub>1-6</sub>-OH;

R6 es

- 1) halógeno
- 2) OC(O)CF<sub>3</sub> o
- 3) OC(O)R1;

RA es cada uno independientemente

- 1) -halógeno,
- 2) -CF<sub>3</sub>,
- 3) -OR1,
- 4) -L-OR1,
- 5) -OCF<sub>3</sub>,
- 6) -SR1,
- 7) -CN,
- 8) -NO<sub>2</sub>,
- 9) -NR1R3,
- 10) -L-NR1R1,
- 11) -C(O)OR1,
- 12) S(O)<sub>2</sub>R4
- 13) -C(O)N(R1)R3,
- 14) -NR1C(O)R1,
- 15) -NR1C(O)OR1,
- 16) -OC(O)N(R1)R3,
- 17) -OC(O)R1,
- 18) -C(O)R4,
- 19) -NHC(O)N(R1)R3,
- 20) -NR1C(O)N(R1)R3, o
- 21) -N<sub>3</sub>;

Rd es cada uno independientemente

- 1) -H,
- 2) -alquilo C<sub>1-6</sub>,
- 3) -alqueno C<sub>2-6</sub>,

- 4) -alquilo C<sub>2-6</sub>,
- 5) -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,
- 6) -cicloalqueno C<sub>3-7</sub>,
- 7) -C<sub>1-5</sub> perfluorado

- 5) 8) -bencilo o
- 9) -heterociclilo.

5. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Z es -heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes RA o R<sup>1</sup>; o -C(O)OR<sup>1</sup>, en el que R<sup>1</sup> es -alquilo C<sub>1-6</sub>;

10 W es -(N(R<sup>1</sup>)-L)<sub>n</sub>-N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>, en el que n = 1, y L es -cicloalquilo C<sub>3-7</sub> o -alquilo C<sub>1-6</sub>; o

-L-NR<sup>1</sup>(R<sup>1</sup>) en el que L es heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R<sup>A</sup> o R<sup>1</sup>, con tal de que dicho -NR<sup>1</sup>(R<sup>1</sup>) no esté unido a un heteroátomo de dicho heterociclilo, y en el que cada R<sup>1</sup> es independientemente H, o -alquilo C<sub>1-6</sub>, o (R<sup>1</sup>) y R<sup>1</sup> están unidos junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros sustituido opcionalmente con uno o más R<sup>1</sup> o R<sup>A</sup>

15 -(N(R<sup>1</sup>)-L)<sub>n</sub>-N<sup>+</sup>R<sup>1</sup>R<sup>3</sup>R<sup>5</sup> R<sup>6</sup> en el que n = 1, y L es -alquilo C<sub>1-6</sub>;

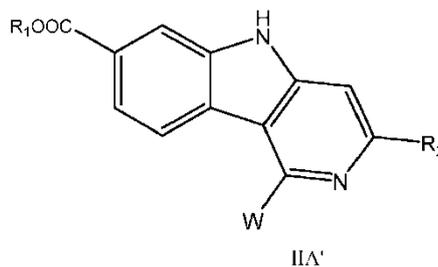
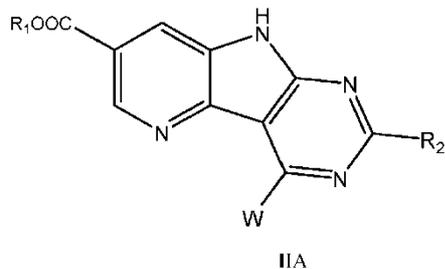
R<sub>2</sub> es

-H;

-L-heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes RA o R<sub>1</sub> en uno o los dos grupos L y heteroarilo, en el que L es alquilo C<sub>1-6</sub>, o

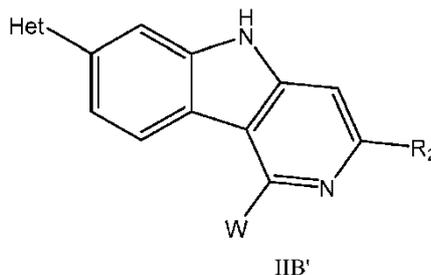
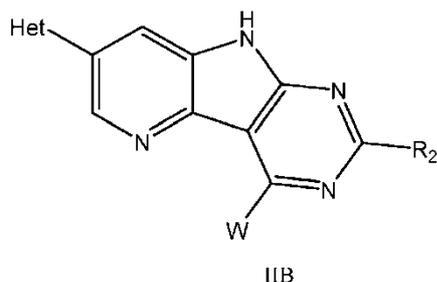
20 -L-arilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes RA o R<sub>1</sub> en uno o los dos grupos L y arilo, en el que L es alquilo C<sub>1-6</sub>.

6. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que tiene la fórmula IIA o IIA'



o una sal del mismo.

25 7. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que tiene la fórmula IIB o IIB'



o una sal del mismo,

en el que Het es un heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o más R<sup>1</sup> o R<sup>A</sup>.

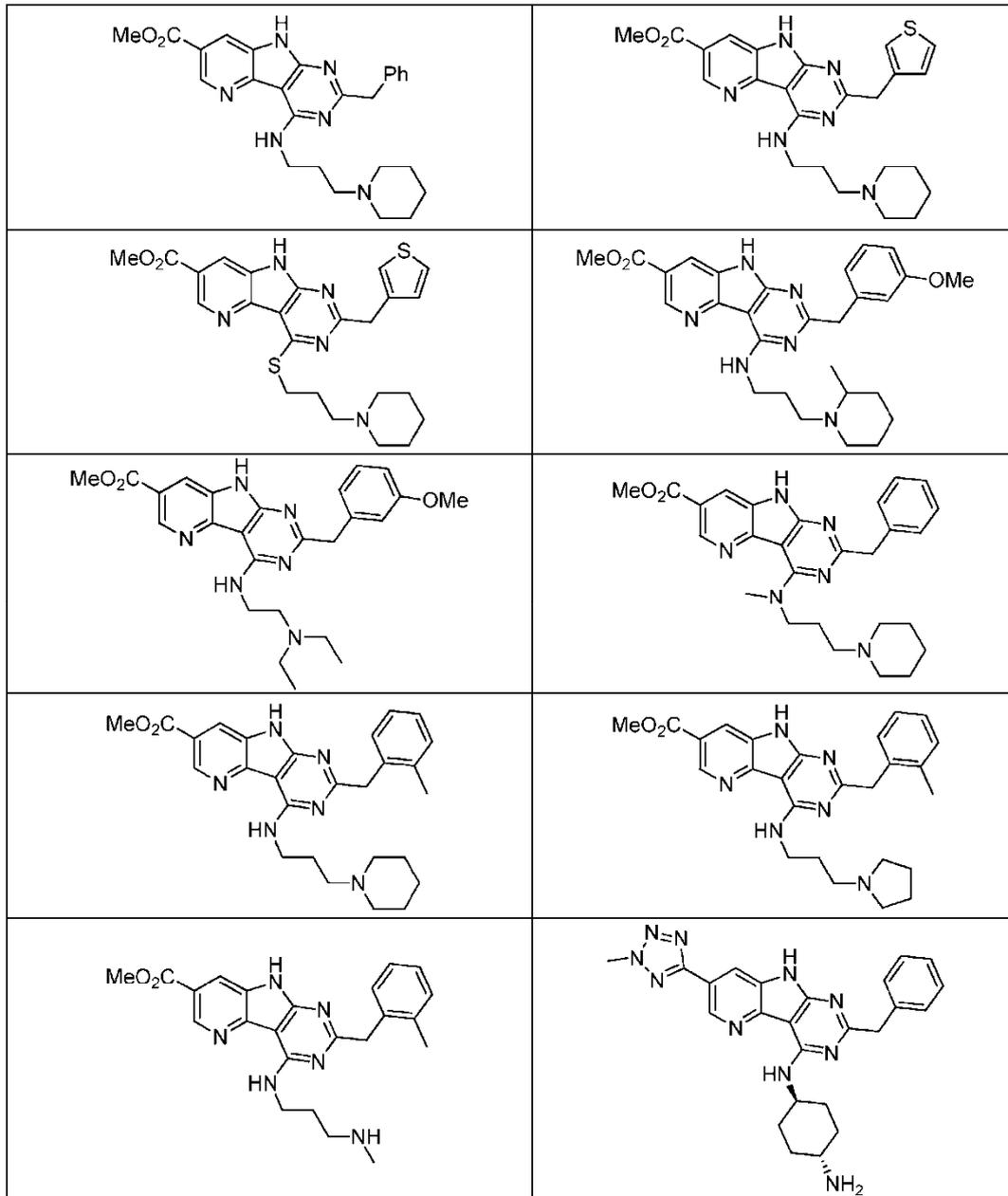
8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que:

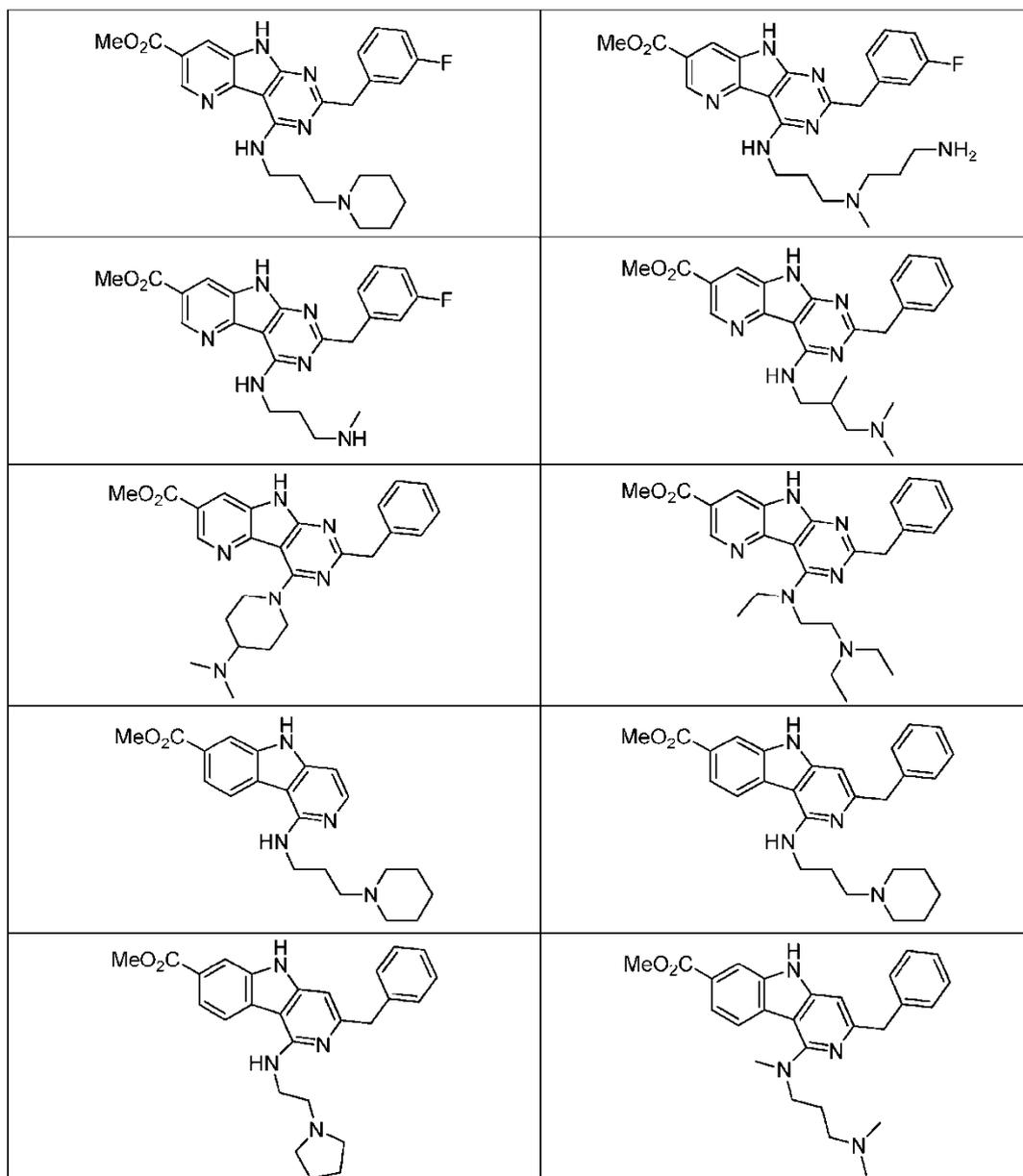
Z es CO<sub>2</sub>Me o 2-metil-2H-tetrazol-5-ilo;

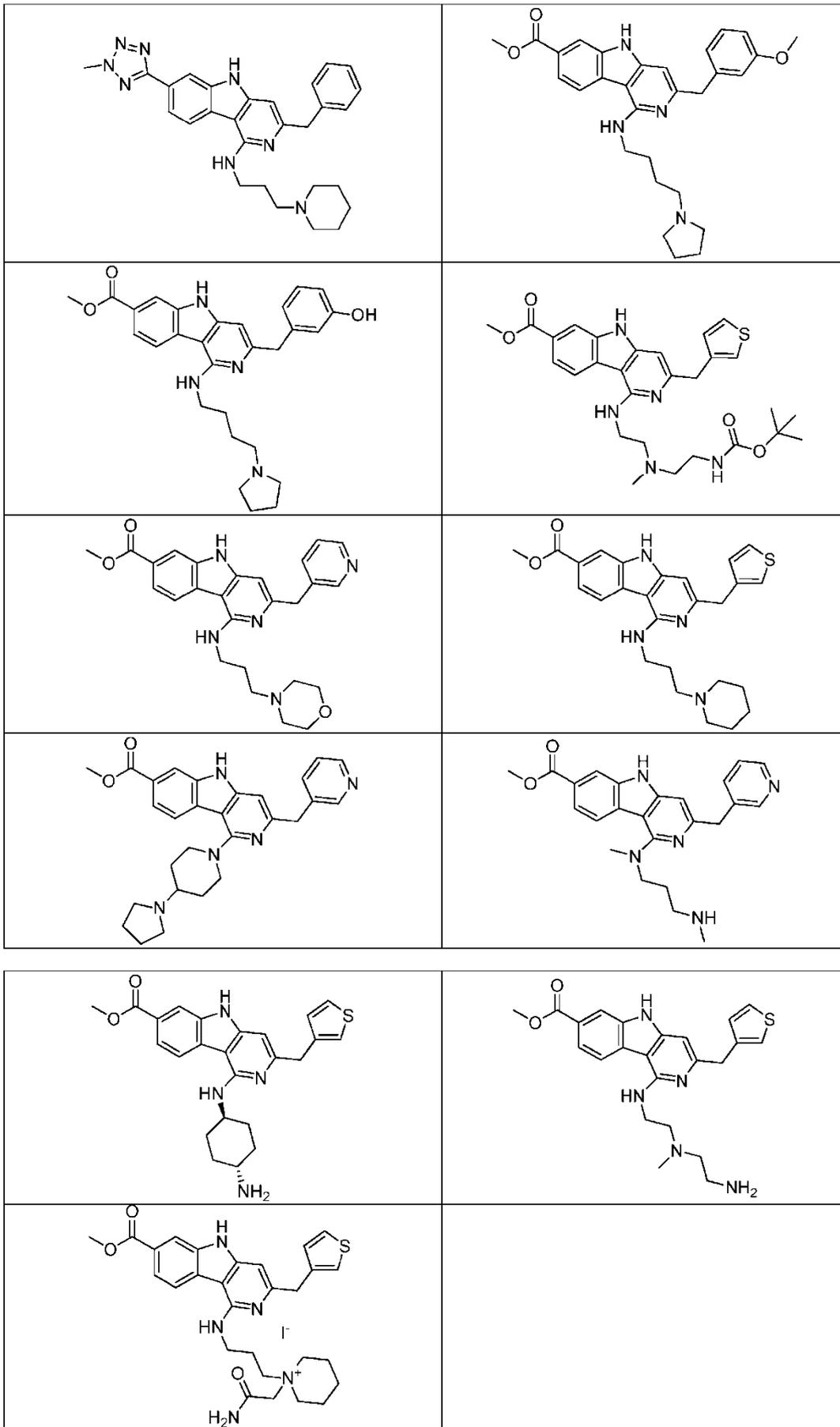
R<sup>2</sup> es bencilo, 3-tienilmetilo o 3-piridinil metilo; y

W es NH-L-N(R<sup>1</sup>)R<sup>1</sup> en el que L es alquilo C<sub>2-4</sub> y R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> o (R<sup>1</sup>) y R<sup>1</sup> están unidos junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de 3 a 7 miembros, que incluye opcionalmente otro u otros heteroátomos seleccionados de N, O y S, y opcionalmente el anillo está sustituido con uno o más R<sup>1</sup> o R<sup>A</sup>.

9. Un compuesto según la reivindicación 1, que es:







o una sal del mismo.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 11. Un compuesto como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal del mismo para el uso en un método para incrementar las células madre hematopoyéticas y/o las células progenitoras hematopoyéticas, y el método comprende: poner en contacto *in vitro* o *ex vivo* una población de células inicial que comprende células madre hematopoyéticas y/o células progenitoras hematopoyéticas con dicho compuesto o una sal del mismo.

10 12. Un compuesto para el uso como se definió en la reivindicación 11, en el que la población de células inicial incluye células CD34+ recogidas de sangre periférica movilizada (SPm), médula ósea (MO) o sangre de cordón umbilical (SCU).

13. Un compuesto como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal del mismo para el uso en el tratamiento de un trastorno/neoplasia maligna hematopoyética, una enfermedad autoinmunitaria y/o una enfermedad inmunodeficiente hereditaria en un sujeto.

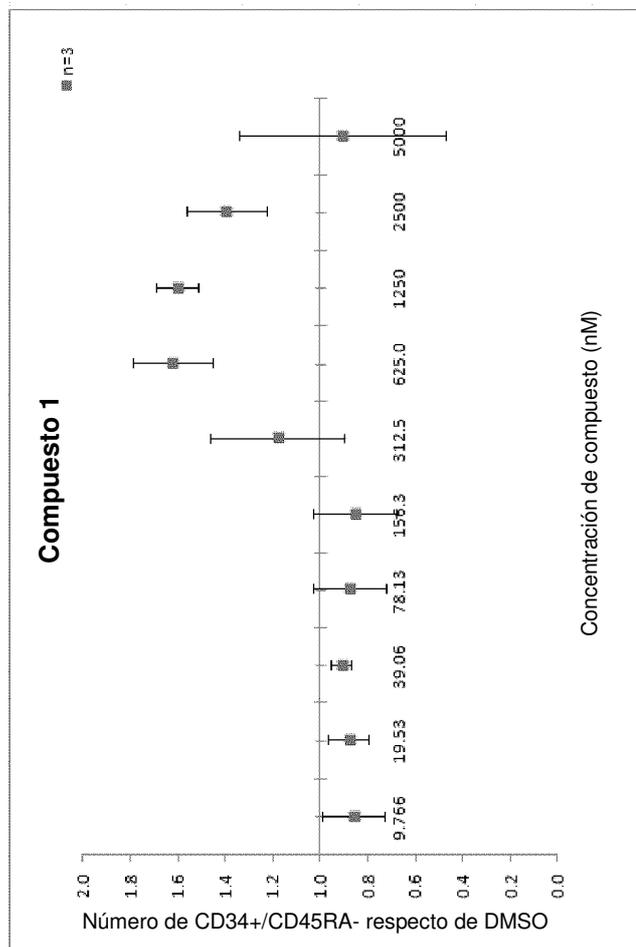
15 14. Un compuesto para el uso según la reivindicación 13, en el que el trastorno/neoplasia maligna hematopoyética, la enfermedad autoinmunitaria y/o la enfermedad inmunodeficiente hereditaria comprenden afecciones por insuficiencia de la médula ósea, anemia de células falciformes y talasemia, lupus, 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 la serie roja, hemoglobinuria, anemia de Fanconi, talasemia, anemia de células falciformes, síndrome de Wiskott-Aldrich, o errores congénitos del metabolismo (tales como enfermedad de Gaucher, entre otros).

20

**Concentración de compuesto (nM)**

	9.766	19.53	39.06	78.13	156.3	312.5	625.0	1250	2500	5000
<b>Ensayo 1</b>	0.887	0.979	0.883	1.049	1.405	1.625	1.502	1.321	1.321	0.655
<b>Ensayo 2</b>	0.715	0.844	0.890	0.837	0.690	1.273	1.790	1.645	1.589	1.410
<b>Ensayo 3</b>	0.976	0.819	0.961	0.745	0.831	0.864	1.453	1.661	1.280	0.655
<b>Media</b>	0.859	0.881	0.911	0.877	0.854	1.181	1.623	1.603	1.397	0.907
<b>DE</b>	0.133	0.086	0.043	0.156	0.176	0.282	0.169	0.088	0.168	0.436

A)



B)

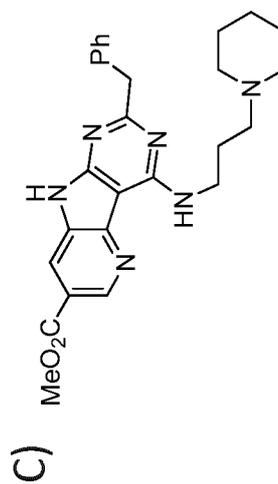


FIG. 1

**A)**

Concentración de compuesto (nM)											
	19.53	39.06	78.13	156.3	312.5	625	1250	2500	5000	10000	
<b>Ensayo 1</b>	0.929	0.769	0.813	0.855	1.380	1.690	1.476	1.310	1.107	0.465	
<b>Ensayo 2</b>	1.307	1.151	1.272	1.205	1.621	1.610	1.409	1.088	0.925		
<b>Ensayo 3</b>	0.840	0.786	0.807	0.869	0.871	1.391		1.574	0.509		
<b>Media</b>	1.025	0.902	0.964	0.862	1.152	1.567	1.543	1.360	1.256	0.633	
<b>DE</b>	0.248	0.216	0.267	0.010	0.259	0.157	0.095	0.070	0.275	0.254	

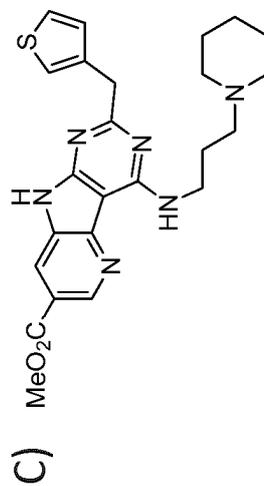
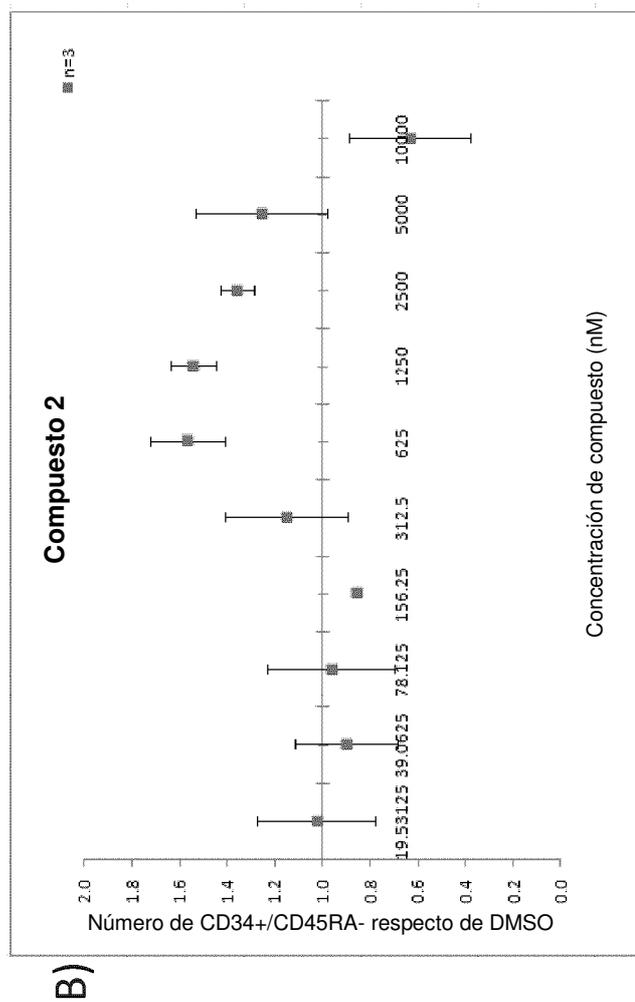
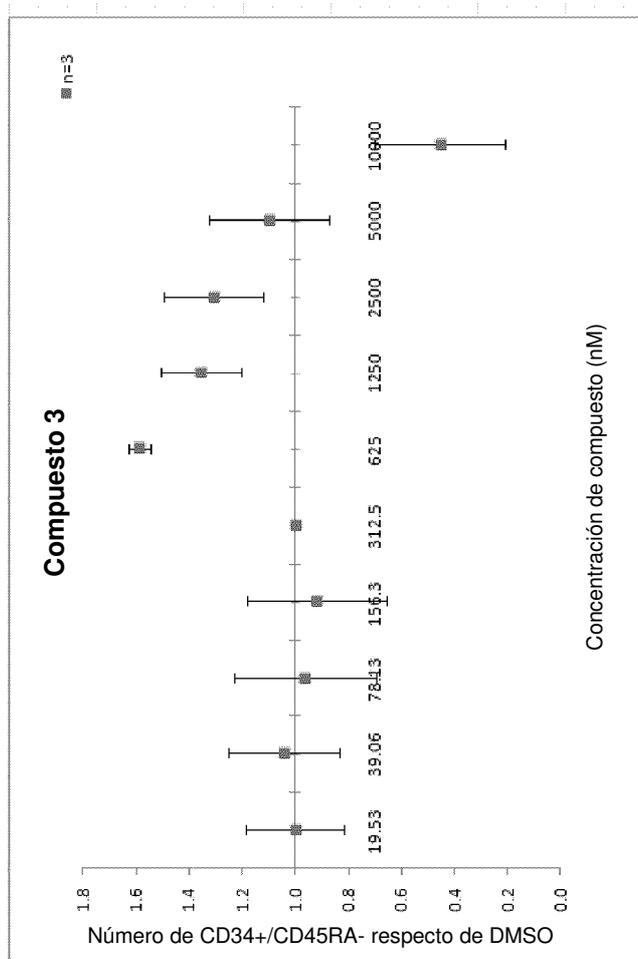


FIG. 2

**Concentración de compuesto (nM)**

	19.53	39.06	78.13	156.3	312.5	625	1250	2500	5000	10000
<b>Ensayo 1</b>	0.813	0.862	0.813	0.757	1.009	1.566	1.355	1.196	1.045	0.297
<b>Ensayo 2</b>	1.182	1.273	1.272	1.223	0.986	1.636	1.505	1.522	1.346	0.735
<b>Ensayo 3</b>	1.006	0.993	0.807	0.779	0.986	1.558	1.205	1.203	0.904	0.331
<b>Media</b>	1.000	1.043	0.964	0.920	0.998	1.587	1.355	1.307	1.098	0.454
<b>DE</b>	0.185	0.210	0.267	0.263	0.016	0.043	0.150	0.186	0.226	0.244

A)



B)

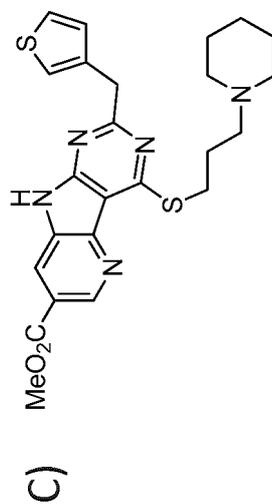
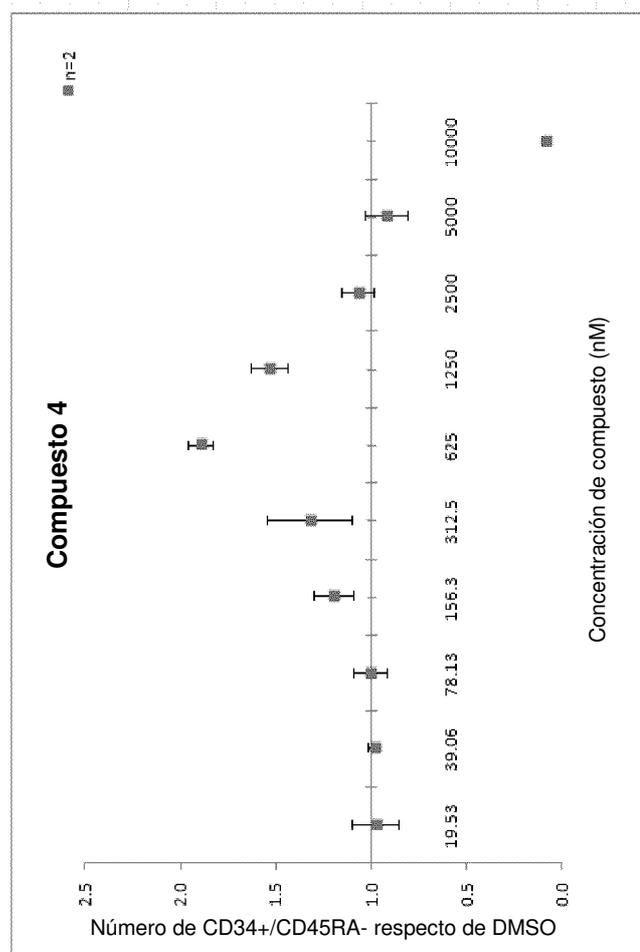


FIG. 3

**Concentración de compuesto (nM)**

	19.53	39.06	78.13	156.3	312.5	625	1250	2500	5000	10000
<b>Ensayo 1</b>	1.066	0.967	1.068	1.273	1.166	1.941	1.471	1.014	1.000	0.104
<b>Ensayo 2</b>	0.896	1.013	0.946	1.129	1.481	1.85	1.604	1.134	0.846	0.074
<b>Media</b>	0.981	0.990	1.007	1.201	1.324	1.896	1.538	1.074	0.923	0.089
<b>DE</b>	0.120	0.033	0.086	0.102	0.223	0.064	0.094	0.085	0.109	0.021

A)



B)

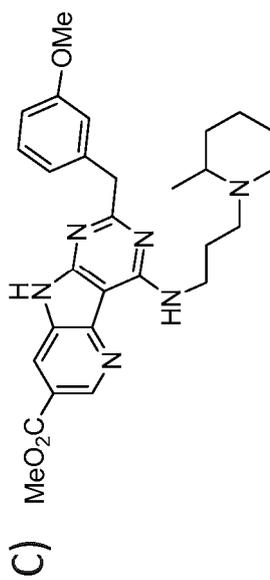


FIG. 4

**A)**

		Concentración de compuesto (nM)											
		19.53	39.06	78.13	156.3	312.5	625	1250	2500	5000	10000		
<b>Ensayo 1</b>		0.580	0.580	0.683	0.571	1.095	0.938	2.356	1.286	0	0		
<b>Ensayo 2</b>		0.791	0.834	1.016	0.804	0.904	1.427	1.606	1.346	1.140	1.424		
<b>Media</b>		0.791	0.707	0.850	0.688	1.000	1.183	1.981	1.316	0.570	0.712		
<b>DE</b>	#DIV/0!	0.180	0.180	0.235	0.165	0.135	0.346	0.530	0.042	0.806	1.007		

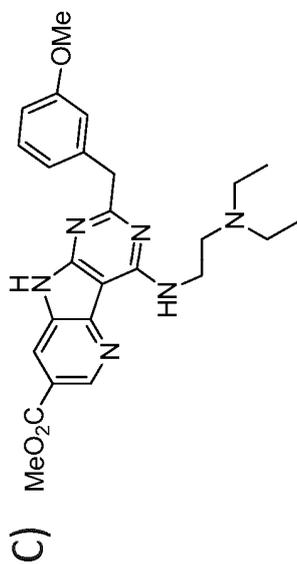
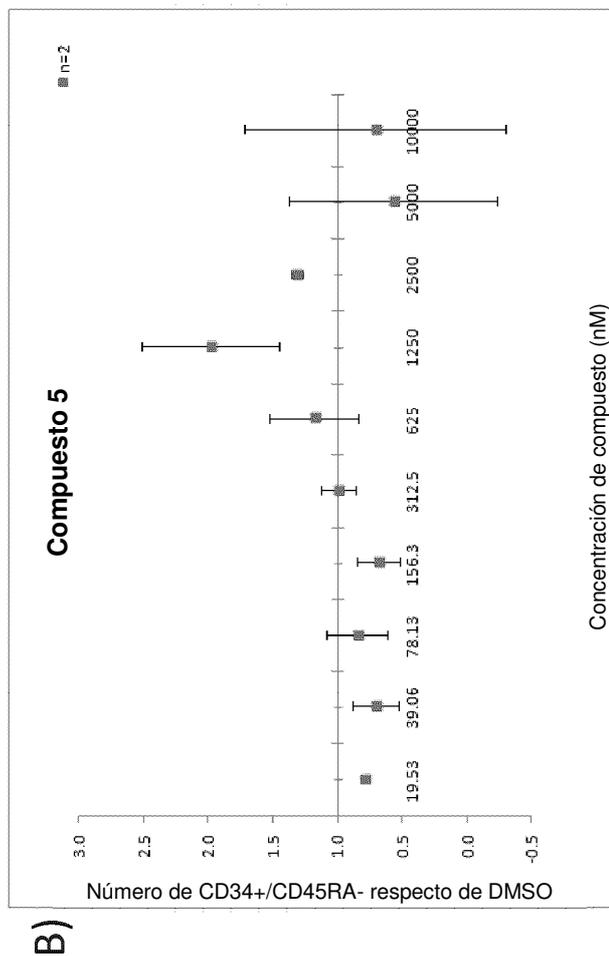


FIG. 5

A)

		Concentración de compuesto (nM)											
		19.53	39.06	78.13	156.3	312.5	625	1250	2500	5000	10000		
<b>Ensayo 1</b>		1.227	0.951	1.379	1.781	1.703	1.192	1.195	0.979	0.456	0.003		
<b>Ensayo 2</b>		1.043	0.995	1.080	1.201	1.788	1.454	1.343	0.994	0.783	0.003		
<b>Ensayo 3</b>		1.054	1.099	1.344	1.430	1.686	1.513	1.094	1.003	0.616	0.000		
<b>Media</b>		1.108	1.015	1.268	1.471	1.726	1.386	1.211	0.992	0.618	0.002		
<b>DE</b>		0.103	0.076	0.163	0.292	0.055	0.171	0.125	0.012	0.164	0.002		

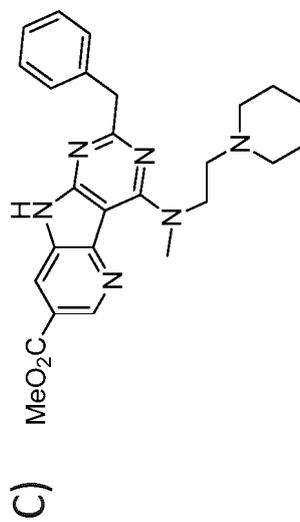
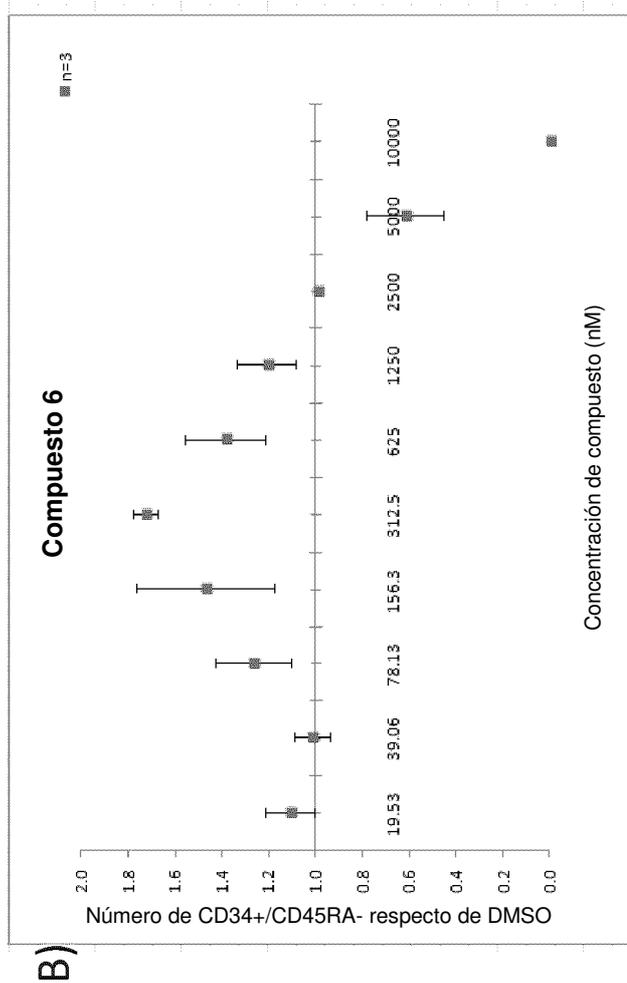


FIG. 6