

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE HIDROCARBUROS DE ARILO Y
USOS DE LOS MISMOS

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

5 La presente solicitud reivindica la prioridad y el beneficio de las solicitudes estadounidenses n.º 62/484.692, presentada el 12 de abril de 2017, 62/613.382, presentada el 3 de enero de 2018 y 62/625.896, presentada el 2 de febrero de 2018, cuyos contenidos completos se incorporan en el presente documento por referencia.

10 **Campo**

 La presente divulgación se refiere a antagonistas del receptor de hidrocarburos de arilo útiles, por ejemplo, para la expansión *ex vivo*, el enriquecimiento y el mantenimiento de células madre hematopoyéticas, así como métodos de tratamiento de diversas dolencias hematopoyéticas mediante
15 la administración de las células madre hematopoyéticas expandidas.

Antecedentes

 Aunque las células madre hematopoyéticas tienen un potencial terapéutico significativo, una limitación que ha impedido su uso clínico ha sido la dificultad asociada a la obtención de cantidades suficientes de estas células.
20 En particular, las células madre hematopoyéticas son resistentes al mantenimiento, la propagación y la expansión *ex vivo*. Otro desafío a superar con el fin de desarrollar adicionalmente el uso de las células madre hematopoyéticas (HSC en inglés) como modalidad terapéutica es la pérdida de multipotencia que se puede producir cuando estas células se cultivan *ex vivo*.

25 Actualmente, existe la necesidad de composiciones y métodos para el

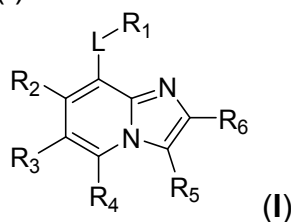
mantenimiento *ex vivo*, la propagación y la expansión de las HSC que conserven la multipotencia y la funcionalidad hematopoyética de tales células.

Sumario

La presente divulgación presenta antagonistas del receptor de
5 hidrocarburos de arilo, tales como imidazopiridinas e imidazopirazinas
sustituidas, así como a los métodos de expansión de células madre
hematopoyéticas mediante el cultivo de células madre hematopoyéticas en
presencia de tales agentes. De manera adicional, se describen en el presente
documento métodos de síntesis química de antagonistas del receptor de
10 hidrocarburos de arilo, tales como imidazopiridinas e imidazopirazinas
sustituidas, así como kits que contienen antagonistas del receptor de
hidrocarburos de arilo que se pueden usar para la expansión de células madre
hematopoyéticas. De manera adicional, la divulgación proporciona métodos de
tratamiento de diversas dolencias hematopoyéticas en un paciente mediante la
15 administración de células madre hematopoyéticas expandidas. El paciente
puede padecer, por ejemplo, una hemoglobinopatía u otra enfermedad de una
célula en el linaje hematopoyético y, por tanto, necesita un trasplante de células
madre hematopoyéticas. Tal como se describe en el presente documento, las
células madre hematopoyéticas son capaces de diferenciarse en una multitud
20 de tipos celulares en la familia hematopoyética y se pueden administrar a un
paciente con el fin de poblar o reconstituir un tipo de glóbulo sanguíneo que es
deficiente en el paciente. La divulgación proporciona, por tanto, métodos de
tratamiento de una diversidad de afecciones hematopoyéticas, tales como
anemia de células falciformes, talasemia, anemia de Fanconi, síndrome de
25 Wiskott-Aldrich, inmunodeficiencia combinada grave por deficiencia de

adenosina desaminasa, leucodistrofia metacromática, anemia de Diamond-Blackfan y síndrome de Schwachman-Diamond, infección por virus de inmunodeficiencia humana y síndrome de inmunodeficiencia adquirida, entre otros.

- 5 En un primer aspecto, la divulgación presenta un compuesto representado por la Fórmula (I)



en el que L es un enlazador seleccionado del grupo que consiste en -
 NR_{7a}(CR_{8a}R_{8b})_n⁻, -O(CR_{8a}R_{8b})_n⁻, -C(O)(CR_{8a}R_{8b})_n⁻, -C(S)(CR_{8a}R_{8b})_n⁻, -S(O)₀₋₂(CR_{8a}R_{8b})_n⁻,
 10 -(CR_{8a}R_{8b})_n⁻, -NR_{7a}C(O)(CR_{8a}R_{8b})_n⁻, -NR_{7a}C(S)(CR_{8a}R_{8b})_n⁻, -OC(O)(CR_{8a}R_{8b})_n⁻,
 -OC(S)(CR_{8a}R_{8b})_n⁻, -C(O)NR_{7a}(CR_{8a}R_{8b})_n⁻, -C(S)NR_{7a}(CR_{8a}R_{8b})_n⁻,
 -C(O)O(CR_{8a}R_{8b})_n⁻, -C(S)O(CR_{8a}R_{8b})_n⁻, -S(O)₂NR_{7a}(CR_{8a}R_{8b})_n⁻,
 -NR_{7a}S(O)₂(CR_{8a}R_{8b})_n⁻, -NR_{7a}C(O)NR_{7b}(CR_{8a}R_{8b})_n⁻, -NR_{7a}(CR_{8a}R_{8b})_nNR_{7a}⁻,
 -NR_{7a}(CR_{8a}R_{8b})_nO⁻, -NR_{7a}(CR_{8a}R_{8b})_nS⁻,
 15 O(CR_{8a}R_{8b})_nNR_{7a}⁻, -O(CR_{8a}R_{8b})_nO⁻, -O(CR_{8a}R_{8b})_nS⁻, -S(CR_{8a}R_{8b})_nNR_{7a}⁻,
 S(CR_{8a}R_{8b})_nO⁻, -S(CR_{8a}R_{8b})_nS⁻ y -NR_{7a}C(O)O(CR_{8a}R_{8b})_n⁻, en los que R_{7a}, R_{7b}, R_{8a} y R_{8b} se seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido y cada n es, de manera independiente, un número entero de 2 a 6;

20 R₁ se selecciona del grupo que consiste en -S(O)₂NR_{9a}R_{9b}, -NR_{9a}C(O)R_{9b}, -NR_{9a}C(S)R_{9b}, -NR_{9a}C(O)NR_{9b}R_{9c}, -C(O)R_{9a}, -C(S)R_{9a}, -S(O)₀₋₂R_{9a}, -C(O)OR_{9a}, -C(S)OR_{9a}, -C(O)NR_{9a}R_{9b}, -C(S)NR_{9a}R_{9b}, -NR_{9a}S(O)₂R_{9b}, -

NR_{9a}C(O)OR_{9b}, -OC(O)CR_{9a}R_{9b}R_{9c}, -OC(S)CR_{9a}R_{9b}R_{9c}, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, en los que R_{9a}, R_{9b} y R_{9c} se seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido;

R₃ se selecciona del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido;

R₅ se selecciona del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y

R₆ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

o una sal del mismo.

Tal como se usa en el presente documento para describir los

enlazadores (representados por “L” en las Fórmulas (I), (II) y similares), la notación “- (enlazador) -” (en la que el “enlazador” se representa usando símbolos químicos, tales como $\text{NR}_{7a}(\text{CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n$, $\text{O}(\text{CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n$, $\text{C}(\text{O})(\text{CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n$, $\text{C}(\text{S})(\text{CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n$, $\text{S}(\text{O})_{0-2}(\text{CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n$, $(\text{CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n$, $\text{NR}_{7a}\text{C}(\text{O})(\text{CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n$, $\text{NR}_{7a}\text{C}(\text{S})(\text{CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n$, $\text{OC}(\text{O})(\text{CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n$, $\text{OC}(\text{S})(\text{CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}_{7a}(\text{CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n$, $\text{C}(\text{S})\text{NR}_{7a}(\text{CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n$, $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n$, $\text{C}(\text{S})\text{O}(\text{CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{7a}(\text{CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n$, $\text{NR}_{7a}\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n$ y $\text{NR}_{7a}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{7b}(\text{CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n$) designa que el guion izquierdo representa un enlace covalente con la posición indicada en el sistema de anillos de imidazopiridina o imidazopirazina, mientras que el guion derecho representa un enlace covalente con R_1 .

En algunas realizaciones, R_1 se selecciona del grupo que consiste en - $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{9a}\text{R}_{9b}$, $-\text{NR}_{9a}\text{C}(\text{O})\text{R}_{9b}$, $-\text{NR}_{9a}\text{C}(\text{S})\text{R}_{9b}$, $-\text{NR}_{9a}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{9b}\text{R}_{9c}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{9a}$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}_{9a}$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}_{9a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{9a}$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}_{9a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{9a}\text{R}_{9b}$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_{9a}\text{R}_{9b}$, $-\text{NR}_{9a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{9b}$, $-\text{NR}_{9a}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{9b}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CR}_{9a}\text{R}_{9b}\text{R}_{9c}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{CR}_{9a}\text{R}_{9b}\text{R}_{9c}$, fenilo, 1H-pirrolopiridinilo, 1H-pirrolopiridinilo, 1H-indolilo, tiofenilo, piridinilo, 1H-1,2,4-triazolilo, 2-oxoimidazolidinilo, 1H-pirazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazolilo y 1H-indazolilo, en los que el fenilo, 1H-pirrolopiridinilo, 1H-pirrolopiridinilo, 1H-indolilo, tiofenilo, piridinilo, 1H-1,2,4-triazolilo, 2-oxoimidazolidinilo, 1H-pirazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazolilo o 1H-indazolilo está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halo, alquilo C_{1-4} halosustituido, alcoxi C_{1-4} halosustituido, amino, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NR}_{10a}\text{R}_{10b}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{10a}\text{R}_{10b}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}_{10a}\text{R}_{10b}$ y $-\text{NR}_{10a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{10b}$, en los que R_{10a} y R_{10b} se seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, arilo opcionalmente

sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R_1 se selecciona del grupo que consiste en -
 5 $S(O)_2NR_{9a}R_{9b}$, $-NR_{9a}C(O)R_{9b}$, $-NR_{9a}C(S)R_{9b}$, $-NR_{9a}C(O)NR_{9b}R_{9c}$, $-C(O)R_{9a}$, $-C(S)R_{9a}$, $-S(O)_{0-2}R_{9a}$, $-C(O)OR_{9a}$, $-C(S)OR_{9a}$, $-C(O)NR_{9a}R_{9b}$, $-C(S)NR_{9a}R_{9b}$, $-NR_{9a}S(O)_2R_{9b}$, $-NR_{9a}C(O)OR_{9b}$, $-OC(O)CR_{9a}R_{9b}R_{9c}$ y $-OC(S)CR_{9a}R_{9b}R_{9c}$.

En algunas realizaciones, R_1 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, 1H-pirrolopiridinilo, 1H-pirrolopiridinilo, 1H-indolilo, tiofenilo, piridinilo, 1H-
 10 1,2,4-triazolilo, 2-oxoimidazolidinilo, 1H-pirazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazolilo y 1H-indazolilo, en los que el fenilo, 1H-pirrolopiridinilo, 1H-pirrolopiridinilo, 1H-indolilo, tiofenilo, piridinilo, 1H-1,2,4-triazolilo, 2-oxoimidazolidinilo, 1H-pirazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazolilo o 1H-indazolilo está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con 1 a 3 sustituyentes
 15 seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halo, alquilo C_{1-4} halosustituido, alcoxi C_{1-4} halosustituido, amino, $-O(CH_2)_2NR_{10a}R_{10b}$, $-S(O)_2NR_{10a}R_{10b}$, $-OS(O)_2NR_{10a}R_{10b}$ y $-NR_{10a}S(O)_2R_{10b}$.

En algunas realizaciones, R_1 se selecciona del grupo que consiste en
 20 fenilo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-3-ilo, tiofen-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 1H-1,2,4-triazol-5-ilo, 2-oxoimidazolidin-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo y 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo, en los que el fenilo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-3-ilo, tiofen-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 1H-1,2,4-triazol-5-ilo, 2-oxoimidazolidin-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo o 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-
 25 ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo o 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-

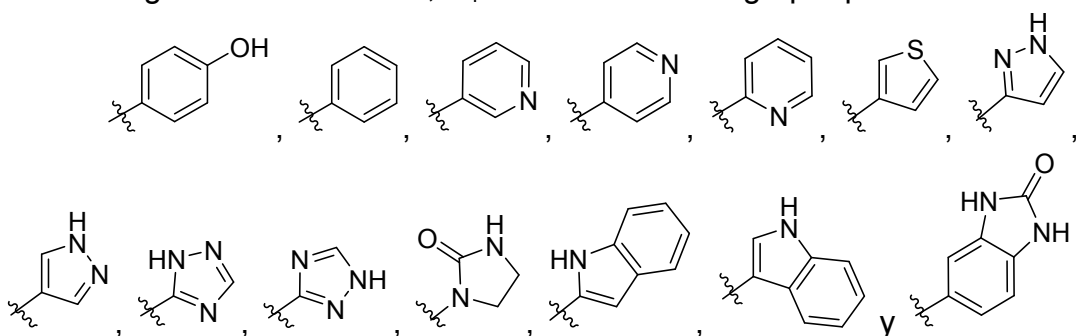
ilo está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halo, alquilo C₁₋₄ halosustituido, alcoxi C₁₋₄ halosustituido, amino, -O(CH₂)₂NR_{10a}R_{10b}, -S(O)₂NR_{10a}R_{10b}, -OS(O)₂NR_{10a}R_{10b} y

5 -NR_{10a}S(O)₂R_{10b}.

En algunas realizaciones, R₁ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, fenol-4-ilo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-3-ilo, tiofen-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 1H-1,2,4-triazol-5-ilo, 2-oxoimidazolidin-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo y 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-

10 5-ilo.

En algunas realizaciones, R₁ se selecciona del grupo que consiste en:



En algunas realizaciones, R₁ se selecciona del grupo que consiste en:



En algunas realizaciones, R₁ se selecciona del grupo que consiste en fenol-4-ilo y 1H-indol-3-ilo.

En algunas realizaciones, L se selecciona del grupo que consiste en -NR_{7a}(CR_{8a}R_{8b})_n- y -O(CR_{8a}R_{8b})_n-.

20 En algunas realizaciones, L se selecciona del grupo que consiste en -

$\text{NH}(\text{CH}_2)_2-$ y $-\text{O}(\text{CH}_2)_2-$.

En algunas realizaciones, R_2 es hidrógeno.

En algunas realizaciones, R_3 se selecciona del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

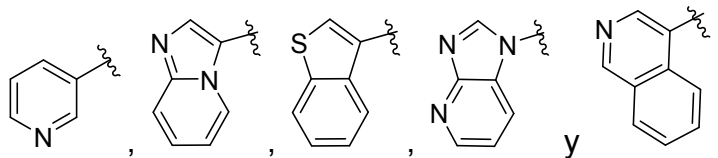
- 5 En algunas realizaciones, R_3 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, tiofenilo, furanilo, 1H-benzoimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazopiridinilo, benzotiofenilo, pirimidinilo, piridinilo, 1H-imidazolilo, pirazinilo, piridazinilo, 1H-pirrolilo y tiazolilo, en los que el fenilo, tiofenilo, furanilo, 1H-benzoimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazopiridinilo, benzotiofenilo, pirimidinilo, piridinilo, 1H-imidazolilo, pirazinilo, piridazinilo, 1H-pirrolilo o tiazolilo
10 está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{1-4} , alquinilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-4} , halo, alquilo C_{1-4} halosustituido, alcoxi C_{1-4} halosustituido, amino, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{11a}$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}_{11a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{11a}$ y $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{11a}\text{R}_{11b}$ y en los que R_{11a} y R_{11b} se
15 seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} .

- En algunas realizaciones, R_3 se selecciona del grupo que consiste en tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, furan-3-ilo, 1H-benzo[d]imidazol-1-ilo, isoquinolin-4-ilo,
20 1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, benzo[b]tiofen-3-ilo, pirimidin-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1H-imidazol-1-ilo, pirazin-2-ilo, piridazin-4-ilo, 1H-pirrol-2-ilo y tiazol-5-ilo, en los que el tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, furan-3-ilo, 1H-benzo[d]imidazol-1-ilo, isoquinolin-4-ilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-ilo, benzo[b]tiofen-3-ilo, pirimidin-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo,
25 piridin-4-ilo, 1H-imidazol-1-ilo, pirazin-2-ilo, piridazin-4-ilo, 1H-pirrol-2-ilo o

tiazol-5-ilo está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₁₋₄, alquinilo C₁₋₄, cicloalquilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₄, halo, alquilo C₁₋₄ halosustituido, alcoxi C₁₋₄ halosustituido, amino, -C(O)R_{11a}, -S(O)₀₋₂R_{11a}, -C(O)OR_{11a} y -C(O)NR_{11a}R_{11b}.

En algunas realizaciones, R₃ se selecciona del grupo que consiste en tiofen-3-ilo, benzo[b]tiofen-3-ilo, piridin-3-ilo, pirimidin-5-ilo, 1H-imidazol-1-ilo, 1H-benzo[d]imidazol-1-ilo, isoquinolin-4-ilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-ilo e imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, en los que el tiofen-3-ilo, benzo[b]tiofen-3-ilo, piridin-3-ilo, pirimidin-5-ilo, 1H-imidazol-1-ilo, 1H-benzo[d]imidazol-1-ilo, isoquinolin-4-ilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-ilo o imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₁₋₄, alquinilo C₁₋₄, cicloalquilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₄, halo, alquilo C₁₋₄ halosustituido, alcoxi C₁₋₄ halosustituido, amino, -C(O)R_{11a}, -S(O)₀₋₂R_{11a}, -C(O)OR_{11a} y -C(O)NR_{11a}R_{11b}.

En algunas realizaciones, R₃ se selecciona del grupo que consiste en opcionalmente sustituido:

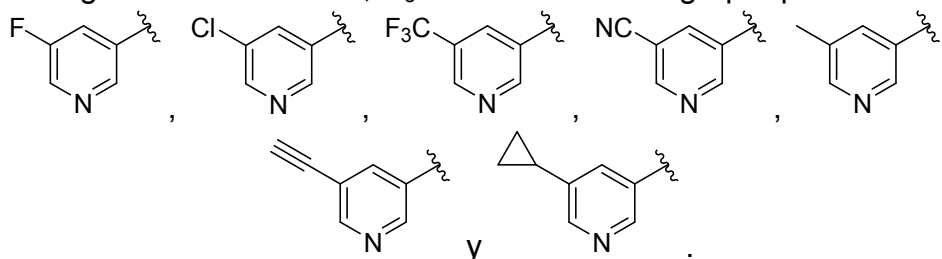


En algunas realizaciones, R₃ es piridin-3-ilo, en el que el piridin-3-ilo está opcionalmente sustituido en C₅, por ejemplo, con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, halo, alquilo C₁₋₄ halosustituido, alquenilo C₁₋₄, alquinilo C₁₋₄, cicloalquilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₄, ciano, amino, C(O)R_{11a}, -S(O)₀₋

${}^2R_{11a}$, $-C(O)OR_{11a}$ y $-C(O)NR_{11a}R_{11b}$.

En algunas realizaciones, el piridin-3-ilo está sustituido en C_5 con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en etoxicarbonilo, metoxi, ciano, metilo, metilsulfonilo, fluoro, cloro, trifluorometilo, etinilo y ciclopropilo.

5 En algunas realizaciones, R_3 se selecciona del grupo que consiste en:



En algunas realizaciones, R_3 es imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, en el que el imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con un
 10 sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , halo, alquilo C_{1-4} halosustituido, alquenilo C_{1-4} , alquinilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-4} , ciano, amino, $C(O)R_{11a}$, $-S(O)_{0-2}R_{11a}$, $-C(O)OR_{11a}$ y $-C(O)NR_{11a}R_{11b}$.

En algunas realizaciones, R_3 es benzo[b]tiofen-3-ilo, en el que el benzo[b]tiofen-3-ilo está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con un
 15 sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , halo, alquilo C_{1-4} halosustituido, alquenilo C_{1-4} , alquinilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-4} , ciano, amino, $C(O)R_{11a}$, $-S(O)_{0-2}R_{11a}$, $-C(O)OR_{11a}$ y $-C(O)NR_{11a}R_{11b}$.

En algunas realizaciones, R_3 es 1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-ilo, en el que el 1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-ilo está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con
 20 un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , halo, alquilo C_{1-4} halosustituido, alquenilo C_{1-4} , alquinilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-4} , ciano, amino, $C(O)R_{11a}$, $-S(O)_{0-2}R_{11a}$, $-C(O)OR_{11a}$ y $-C(O)NR_{11a}R_{11b}$.

En algunas realizaciones, R_3 es isoquinolin-4-ilo, en el que el isoquinolin-

4-ilo está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , halo, alquilo C_{1-4} halosustituido, alquenilo C_{1-4} , alquinilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-4} , ciano, amino, $C(O)R_{11a}$, $-S(O)_{0-2}R_{11a}$, $-C(O)OR_{11a}$ y $-C(O)NR_{11a}R_{11b}$.

5 En algunas realizaciones, R_4 es hidrógeno.

En algunas realizaciones, R_5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-10} , prop-1-en-2-ilo, ciclohexilo, ciclopropilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo, oxetan-2-ilo, oxetan-3-ilo, benzhidrilo, tetrahidro-2H-piran-2-ilo, tetrahidro-2H-piran-3-ilo, fenilo, tetrahydrofuran-3-ilo, bencilo, (4-pentilfenil)(fenil)metilo y 1-(1-
 10 (2-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecan-14-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etilo, en los que el alquilo C_{1-10} , prop-1-en-2-ilo, ciclohexilo, ciclopropilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo, oxetan-2-ilo, oxetan-3-ilo, benzhidrilo, tetrahidro-2H-piran-2-ilo, tetrahidro-2H-piran-3-ilo, fenilo, tetrahydrofuran-3-ilo, bencilo, (4-pentilfenil)(fenil)metilo o 1-(1-(2-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecan-14-il)-1H-
 15 1,2,3-triazol-4-il)etilo está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} halosustituido.

En algunas realizaciones, R_5 se selecciona del grupo que consiste en isopropilo, metilo, etilo, prop-1-en-2-ilo, isobutilo, ciclohexilo, sec-butilo, (S)-sec-butilo, (R)-sec-butilo, 1-hidroxipropan-2-ilo, (S)-1-hidroxipropan-2-ilo, (R)-1-hidroxipropan-2-ilo y nonan-2-ilo.

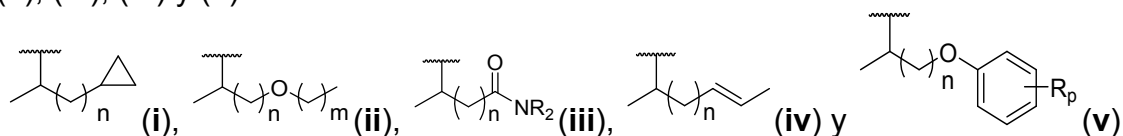
En algunas realizaciones, R_5 es (S)-1-hidroxipropan-2-ilo.

En algunas realizaciones, R_5 es (R)-1-hidroxipropan-2-ilo.

En algunas realizaciones, R_5 es (S)-sec-butilo.

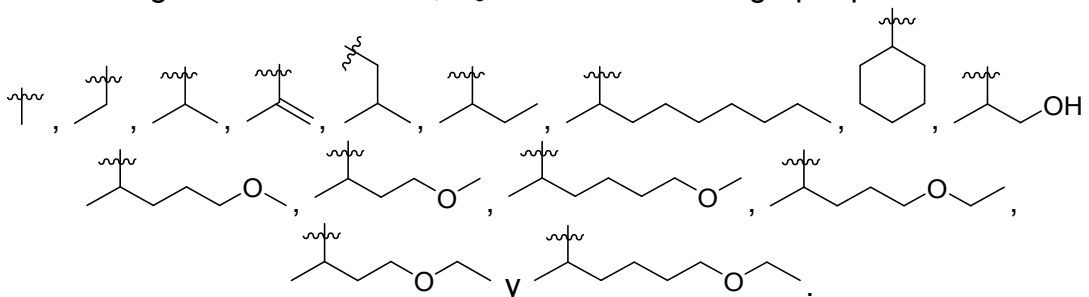
25 En algunas realizaciones, R_5 es (R)-sec-butilo.

En algunas realizaciones, R_5 se selecciona del grupo que consiste en (i), (ii), (iii), (iv) y (v)



en los que n es un número entero de 1 a 6, m es un número entero de 0 a 6, p es un número entero de 0 a 5 y cada R se selecciona, de manera independiente, del grupo que consiste en ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{1-4} , alquinilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-4} , halo, alquilo C_{1-4} halosustituido, alcoxi C_{1-4} halosustituido, amino, $-C(O)R_{12a}$, $-S(O)_{0-2}R_{12a}$, $-C(O)OR_{12a}$ y $-C(O)NR_{12a}R_{12b}$ y en los que R_{12a} y R_{12b} se seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} .

En algunas realizaciones, R_5 se selecciona del grupo que consiste en:



En algunas realizaciones, R_5 es (ii).

En algunas realizaciones, R_5 se selecciona del grupo que consiste en 4-metoxibutan-2-ilo, (S)-4-metoxibutan-2-ilo, (R)-4-metoxibutan-2-ilo, 4-etoxibutan-2-ilo, (S)-4-etoxibutan-2-ilo, (R)-4-etoxibutan-2-ilo, 5-metoxipentan-2-ilo, (S)-5-metoxipentan-2-ilo, (R)-5-metoxipentan-2-ilo, 5-etoxipentan-2-ilo, (S)-5-etoxipentan-2-ilo, (R)-5-etoxipentan-2-ilo, 6-metoxihexan-2-ilo, (S)-6-metoxihexan-2-ilo, (R)-6-metoxihexan-2-ilo, 6-etoxihexan-2-ilo, (S)-6-etoxihexan-2-ilo y (R)-6-etoxihexan-2-ilo.

En algunas realizaciones, R_5 es (S)-4-metoxibutan-2-ilo.

En algunas realizaciones, R_5 es (R)-4-metoxibutan-2-ilo.

En algunas realizaciones, R_5 es (S)-5-metoxipentan-2-ilo.

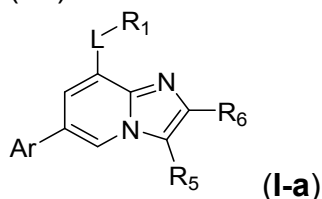
En algunas realizaciones, R_5 es (R)-5-metoxipentan-2-ilo.

5 En algunas realizaciones, R_5 es (S)-4-etoxibutan-2-ilo.

En algunas realizaciones, R_5 es (R)-4-etoxibutan-2-ilo.

En algunas realizaciones, R_6 es hidrógeno.

En algunas realizaciones, la divulgación presenta un compuesto representado por la Fórmula (I-a)



10

en el que L es un enlazador seleccionado del grupo que consiste en -
 $NR_{7a}(CR_{8a}R_{8b})_n^-$, $-O(CR_{8a}R_{8b})_n^-$, $-C(O)(CR_{8a}R_{8b})_n^-$, $-C(S)(CR_{8a}R_{8b})_n^-$, $-S(O)_{0-2}(CR_{8a}R_{8b})_n^-$, $-(CR_{8a}R_{8b})_n^-$, $-NR_{7a}C(O)(CR_{8a}R_{8b})_n^-$, $-NR_{7a}C(S)(CR_{8a}R_{8b})_n^-$, $-OC(O)(CR_{8a}R_{8b})_n^-$, $-OC(S)(CR_{8a}R_{8b})_n^-$, $-C(O)NR_{7a}(CR_{8a}R_{8b})_n^-$, $-C(S)NR_{7a}(CR_{8a}R_{8b})_n^-$, $-C(O)O(CR_{8a}R_{8b})_n^-$, $-C(S)O(CR_{8a}R_{8b})_n^-$, $-S(O)_2NR_{7a}(CR_{8a}R_{8b})_n^-$, $-NR_{7a}S(O)_2(CR_{8a}R_{8b})_n^-$, $-NR_{7a}C(O)NR_{7b}(CR_{8a}R_{8b})_n^-$ y $-NR_{7a}C(O)O(CR_{8a}R_{8b})_n^-$, en los que R_{7a} , R_{7b} , R_{8a} y R_{8b} se seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido y cada n es, de manera independiente, un número entero de 2 a 6;

15

20

R_1 se selecciona del grupo que consiste en $-S(O)_2NR_{9a}R_{9b}$, $-NR_{9a}C(O)R_{9b}$, $-NR_{9a}C(S)R_{9b}$, $-NR_{9a}C(O)NR_{9b}R_{9c}$, $-C(O)R_{9a}$, $-C(S)R_{9a}$, $-S(O)_{0-2}R_{9a}$, $-C(O)OR_{9a}$, $-C(S)OR_{9a}$, $-C(O)NR_{9a}R_{9b}$, $-C(S)NR_{9a}R_{9b}$, $-NR_{9a}S(O)_2R_{9b}$, $-$

$\text{NR}_{9a}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{9b}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CR}_{9a}\text{R}_{9b}\text{R}_{9c}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{CR}_{9a}\text{R}_{9b}\text{R}_{9c}$, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, en los que R_{9a} , R_{9b} y R_{9c} se seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, R_1 se puede seleccionar del grupo que consiste en fenilo, 1H-pirrolopiridinilo, 1H-pirrolopiridinilo, 1H-indolilo, tiofenilo, piridinilo, 1H-1,2,4-triazolilo, 2-oxoimidazolidinilo, 1H-pirazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazolilo y 1H-indazolilo, en los que el fenilo, 1H-pirrolopiridinilo, 1H-pirrolopiridinilo, 1H-indolilo, tiofenilo, piridinilo, 1H-1,2,4-triazolilo, 2-oxoimidazolidinilo, 1H-pirazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazolilo o 1H-indazolilo está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halo, alquilo C_{1-4} halosustituido, alcoxi C_{1-4} halosustituido, amino, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NR}_{10a}\text{R}_{10b}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{10a}\text{R}_{10b}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}_{10a}\text{R}_{10b}$ y $-\text{NR}_{10a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{10b}$, en los que R_{10a} y R_{10b} se seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido);

Ar se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo monocíclicos opcionalmente sustituidos, tales como tiofenilo, furanilo, 1H-

benzoimidazolilo, isoquinolinilo, imidazopiridinilo, benzotiofenilo, pirimidinilo, piridinilo, 1H-imidazolilo, pirazinilo, piridazinilo, 1H-pirrolilo y tiazolilo opcionalmente sustituidos;

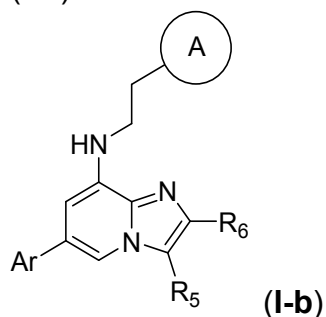
R₅ se selecciona del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y

R₆ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, Ar es piridin-3-ilo, en el que el piridin-3-ilo está opcionalmente sustituido en C₅, por ejemplo, con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en etoxicarbonilo, metoxi, ciano, metilo, metilsulfonilo, fluoro, cloro, trifluorometilo, etinilo y ciclopropilo.

En algunas realizaciones, la divulgación presenta un compuesto representado por la Fórmula (I-b)



en el que A es un sistema de anillos opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en fenilo, 1H-pirrolpiridinilo, 1H-

pirrolopiridinilo, 1H-indolilo, tiofenilo, piridinilo, 1H-1,2,4-triazolilo, 2-
 oxoimidazolidinilo, 1H-pirazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazolilo y 1H-
 indazolilo, en los que el fenilo, 1H-pirrolopiridinilo, 1H-pirrolopiridinilo, 1H-
 indolilo, tiofenilo, piridinilo, 1H-1,2,4-triazolilo, 2-oxoimidazolidinilo, 1H-pirazolilo,
 5 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazolilo o 1H-indazolilo está opcionalmente
 sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, del
 grupo que consiste en ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halo, alquilo C₁₋₄
 halosustituido, alcoxi C₁₋₄ halosustituido, amino, -O(CH₂)₂NR_{10a}R_{10b}, -
 S(O)₂NR_{10a}R_{10b}, -OS(O)₂NR_{10a}R_{10b} y -NR_{10a}S(O)₂R_{10b}, en los que R_{10a} y R_{10b} se
 10 seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo que consiste en
 hidrógeno, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido,
 alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido,
 cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente
 sustituido;

15 Ar se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo
 monocíclicos opcionalmente sustituidos, tales como tiofenilo, furanilo, 1H-
 benzoimidazolilo, isoquinolinilo, imidazopiridinilo, benzotiofenilo, pirimidinilo,
 piridinilo, 1H-imidazolilo, pirazinilo, piridazinilo, 1H-pirrolilo y tiazolilo
 opcionalmente sustituidos;

20 R₅ se selecciona del grupo que consiste en arilo opcionalmente
 sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente
 sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente
 sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y

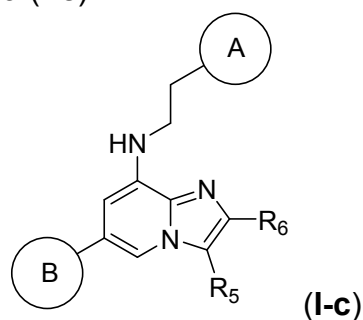
R₆ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, arilo
 25 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo

opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;
o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, A se selecciona del grupo que consiste en
5 fenilo, fenol-4-ilo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-3-ilo, tiofen-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 1H-1,2,4-triazol-5-ilo, 2-oxoimidazolidin-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo y 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo.

En algunas realizaciones, A se selecciona del grupo que consiste en
10 fenol-4-ilo y 1H-indol-3-ilo.

En algunas realizaciones, la divulgación presenta un compuesto representado por la Fórmula (I-c)



en el que A es un sistema de anillos opcionalmente sustituido
15 seleccionado del grupo que consiste en fenilo, 1H-pirrolopiridinilo, 1H-pirrolopiridinilo, 1H-indolilo, tiofenilo, piridinilo, 1H-1,2,4-triazolilo, 2-oxoimidazolidinilo, 1H-pirazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazolilo y 1H-indazolilo, en los que el fenilo, 1H-pirrolopiridinilo, 1H-pirrolopiridinilo, 1H-indolilo, tiofenilo, piridinilo, 1H-1,2,4-triazolilo, 2-oxoimidazolidinilo, 1H-pirazolilo,
20 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazolilo o 1H-indazolilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, del

grupo que consiste en ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halo, alquilo C_{1-4} halosustituido, alcoxi C_{1-4} halosustituido, amino, $-O(CH_2)_2NR_{10a}R_{10b}$, $-S(O)_2NR_{10a}R_{10b}$, $-OS(O)_2NR_{10a}R_{10b}$ y $-NR_{10a}S(O)_2R_{10b}$, en los que R_{10a} y R_{10b} se seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo que consiste en

5 hidrógeno, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

B es un sistema de anillos opcionalmente sustituido seleccionado del

10 grupo que consiste en tiofenilo, furanilo, 1H-benzoimidazolilo, isoquinolinilo, imidazopiridinilo, benzotiofenilo, pirimidinilo, piridinilo, 1H-imidazolilo, pirazinilo, piridazinilo, 1H-pirrolilo y tiazolilo, en los que el tiofenilo, furanilo, 1H-benzoimidazolilo, isoquinolinilo, 1H-imidazopiridinilo, benzotiofenilo, pirimidinilo, piridinilo, 1H-imidazolilo, pirazinilo, piridazinilo, 1H-pirrolilo o tiazolilo está

15 opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{1-4} , alquino C_{1-4} , cicloalquilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-4} , halo, alquilo C_{1-4} halosustituido, alcoxi C_{1-4} halosustituido, amino, $-C(O)R_{11a}$, $-S(O)_{0-2}R_{11a}$, $-C(O)OR_{11a}$ y $-C(O)NR_{11a}R_{11b}$, en los que R_{11a} y R_{11b} se seleccionan cada uno, de manera

20 independiente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

R_5 se selecciona del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y

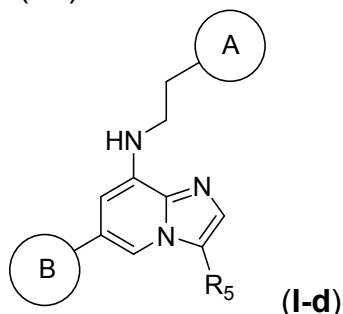
25 R_6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, arilo

opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

o una sal del mismo.

- 5 En algunas realizaciones, B es piridin-3-ilo, en el que el piridin-3-ilo está opcionalmente sustituido en C₅, por ejemplo, con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en etoxicarbonilo, metoxi, ciano, metilo, metilsulfonilo, fluoro, cloro, trifluorometilo, etinilo y ciclopropilo.

En algunas realizaciones, la divulgación presenta un compuesto
10 representado por la Fórmula (I-d)



en el que A es un sistema de anillos opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en fenilo, 1H-pirrolopiridinilo, 1H-pirrolopiridinilo, 1H-indolilo, tiofenilo, piridinilo, 1H-1,2,4-triazolilo, 2-oxoimidazolidinilo, 1H-pirazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazolilo y 1H-indazolilo, en los que el fenilo, 1H-pirrolopiridinilo, 1H-pirrolopiridinilo, 1H-indolilo, tiofenilo, piridinilo, 1H-1,2,4-triazolilo, 2-oxoimidazolidinilo, 1H-pirazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazolilo o 1H-indazolilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, del
15 grupo que consiste en ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halo, alquilo C₁₋₄ halosustituido, alcoxi C₁₋₄ halosustituido, amino, -O(CH₂)₂NR_{10a}R_{10b}, -
20

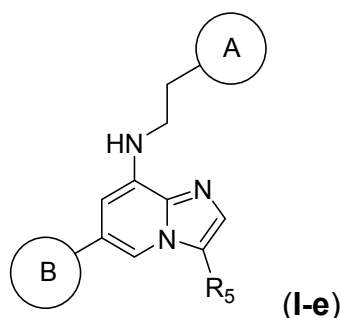
$S(O)_2NR_{10a}R_{10b}$, $-OS(O)_2NR_{10a}R_{10b}$ y $-NR_{10a}S(O)_2R_{10b}$, en los que R_{10a} y R_{10b} se seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, 5 cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

B es un sistema de anillos opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en tiofenilo, furanilo, 1H-benzoimidazolilo, isoquinolinilo, imidazopiridinilo, benzotiofenilo, pirimidinilo, piridinilo, 1H-imidazolilo, pirazinilo, 10 piridazinilo, 1H-pirrolilo y tiazolilo, en los que el tiofenilo, furanilo, 1H-benzoimidazolilo, isoquinolinilo, 1H-imidazopiridinilo, benzotiofenilo, pirimidinilo, piridinilo, 1H-imidazolilo, pirazinilo, piridazinilo, 1H-pirrolilo o tiazolilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alqueno 15 C_{1-4} , alquino C_{1-4} , cicloalquilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-4} , halo, alquilo C_{1-4} halosustituido, alcoxi C_{1-4} halosustituido, amino, $-C(O)R_{11a}$, $-S(O)_{0-2}R_{11a}$, $-C(O)OR_{11a}$ y $-C(O)NR_{11a}R_{11b}$, en los que R_{11a} y R_{11b} se seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; y

R_5 se selecciona del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, la divulgación presenta un compuesto 25 representado por la Fórmula (I-e)

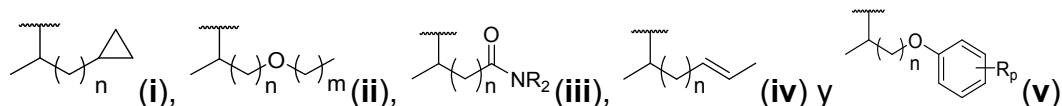


en el que A es un sistema de anillos opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en fenilo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-3-ilo, tiofen-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 1H-1,2,4-
 5 triazol-5-ilo, 2-oxoimidazolidin-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo y 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo, en los que el fenilo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-3-ilo, tiofen-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 1H-1,2,4-triazol-5-ilo, 2-oxoimidazolidin-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo o 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo está opcionalmente sustituido
 10 con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halo, alquilo C₁₋₄ halosustituido, alcoxi C₁₋₄ halosustituido, amino, -O(CH₂)₂NR_{10a}R_{10b}, -S(O)₂NR_{10a}R_{10b}, -OS(O)₂NR_{10a}R_{10b} y -NR_{10a}S(O)₂R_{10b}, en los que R_{10a} y R_{10b} se seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo que consiste en
 15 hidrógeno, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

B es un sistema de anillos opcionalmente sustituido seleccionado del
 20 grupo que consiste en tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, furan-3-ilo, 1H-benzo[d]imidazol-1-ilo, isoquinolin-4-ilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo,

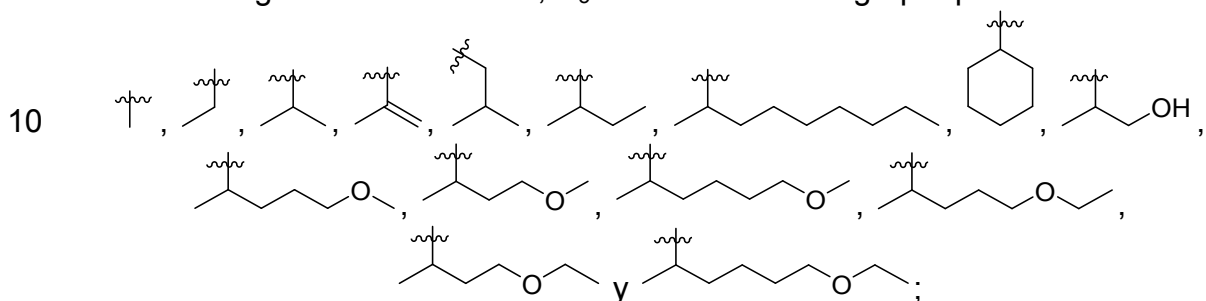
benzo[b]tiofen-3-ilo, pirimidin-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1H-imidazol-1-ilo, pirazin-2-ilo, piridazin-4-ilo, 1H-pirrol-2-ilo y tiazol-5-ilo, en los que el tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, furan-3-ilo, 1H-benzo[d]imidazol-1-ilo, isoquinolin-4-ilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-ilo, benzo[b]tiofen-3-ilo, pirimidin-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1H-imidazol-1-ilo, pirazin-2-ilo, piridazin-4-ilo, 1H-pirrol-2-ilo o tiazol-5-ilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₁₋₄, alquinilo C₁₋₄, cicloalquilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₄, halo, alquilo C₁₋₄ halosustituido, alcoxi C₁₋₄ halosustituido, amino, -C(O)R_{11a}, -S(O)₀₋₂R_{11a}, -C(O)OR_{11a} y -C(O)NR_{11a}R_{11b}, en los que R_{11a} y R_{11b} se seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄; y

R₅ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, prop-1-en-2-ilo, ciclohexilo, ciclopropilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo, oxetan-2-ilo, oxetan-3-ilo, benzhidrilo, tetrahydro-2H-piran-2-ilo, tetrahydro-2H-piran-3-ilo, fenilo, tetrahydrofuran-3-ilo, bencilo, (4-pentilfenil)(fenil)metilo y 1-(1-(2-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecan-14-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etilo, en los que el alquilo C₁₋₁₀, prop-1-en-2-ilo, ciclohexilo, ciclopropilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo, oxetan-2-ilo, oxetan-3-ilo, benzhidrilo, tetrahydro-2H-piran-2-ilo, tetrahydro-2H-piran-3-ilo, fenilo, tetrahydrofuran-3-ilo, bencilo, (4-pentilfenil)(fenil)metilo o 1-(1-(2-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecan-14-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ halosustituido o R₅ se selecciona del grupo que consiste en (i), (ii), (iii), (iv) y (v)



en los que n es un número entero de 1 a 6, m es un número entero de 0 a 6, p es un número entero de 0 a 5 y cada R se selecciona, de manera independiente, del grupo que consiste en ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₁₋₄, alquinilo C₁₋₄, cicloalquilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₄, halo, alquilo C₁₋₄ halosustituido, alcoxi C₁₋₄ halosustituido, amino, -C(O)R_{12a}, -S(O)₀₋₂R_{12a}, -C(O)OR_{12a} y -C(O)NR_{12a}R_{12b} y en los que R_{12a} y R_{12b} se seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

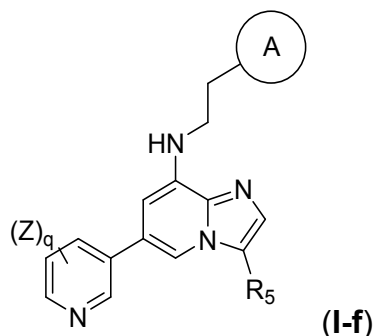
en algunas realizaciones, R₅ se selecciona del grupo que consiste en:



en algunas realizaciones, R₅ es (ii);

en algunas realizaciones, R₅ se selecciona del grupo que consiste en 4-
 15 metoxibutan-2-ilo, (S)-4-metoxibutan-2-ilo, (R)-4-metoxibutan-2-ilo, 4-
 etoxibutan-2-ilo, (S)-4-etoxibutan-2-ilo, (R)-4-etoxibutan-2-ilo, 5-metoxipentan-
 2-ilo, (S)-5-metoxipentan-2-ilo, (R)-5-metoxipentan-2-ilo, 5-etoxipentan-2-ilo,
 (S)-5-etoxipentan-2-ilo, (R)-5-etoxipentan-2-ilo, 6-metoxihexan-2-ilo, (S)-6-
 metoxihexan-2-ilo, (R)-6-metoxihexan-2-ilo, 6-etoxihexan-2-ilo, (S)-6-
 20 etoxihexan-2-ilo y (R)-6-etoxihexan-2-ilo; o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, la divulgación presenta un compuesto representado por la Fórmula (I-f)

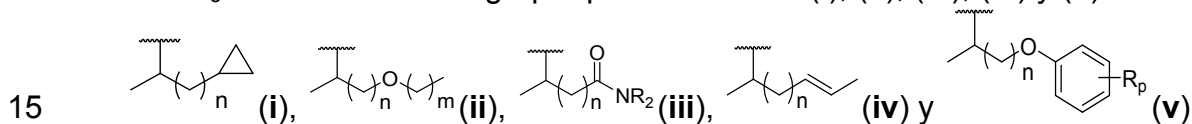


en el que A es un sistema de anillos opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en fenol-4-ilo y 1H-indol-3-ilo;

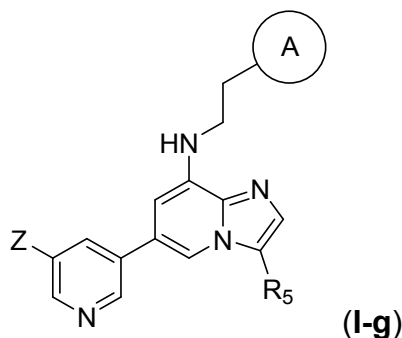
q es un número entero de 0 a 4;

- 5 cada Z es, de manera independiente, un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, halo, alquilo C₁₋₄ halosustituido, alquenilo C₁₋₄, alquinilo C₁₋₄, cicloalquilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₄, ciano, amino, C(O)R_{11a}, -S(O)₀₋₂R_{11a}, -C(O)OR_{11a} y -C(O)NR_{11a}R_{11b}, en los que R_{11a} y R_{11b} se seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo
- 10 C₁₋₄; y

R₅ se selecciona del grupo que consiste en isopropilo, metilo, etilo, prop-1-en-2-ilo, isobutilo, ciclohexilo, sec-butilo, (S)-sec-butilo, (R)-sec-butilo, 1-hidroxipropan-2-ilo, (S)-1-hidroxipropan-2-ilo, (R)-1-hidroxipropan-2-ilo y nonan-2-ilo o R₅ se selecciona del grupo que consiste en (i), (ii), (iii), (iv) y (v)



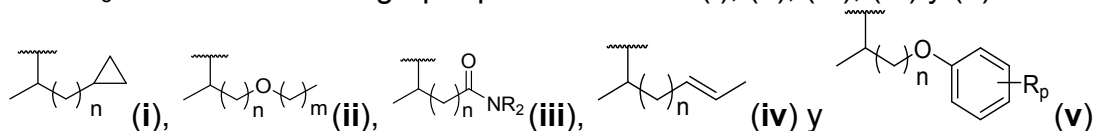
- en los que n es un número entero de 1 a 6, m es un número entero de 0 a 6, p es un número entero de 0 a 5 y cada R se selecciona, de manera independiente, del grupo que consiste en ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₁₋₄, alquinilo C₁₋₄, cicloalquilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₄, halo, alquilo C₁₋₄ halosustituido, alcoxi C₁₋₄ halosustituido, amino, -C(O)R_{12a}, -S(O)₀₋₂R_{12a}, -C(O)OR_{12a} y -
- 20



en el que A es un sistema de anillos opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en fenol-4-ilo y 1H-indol-3-ilo;

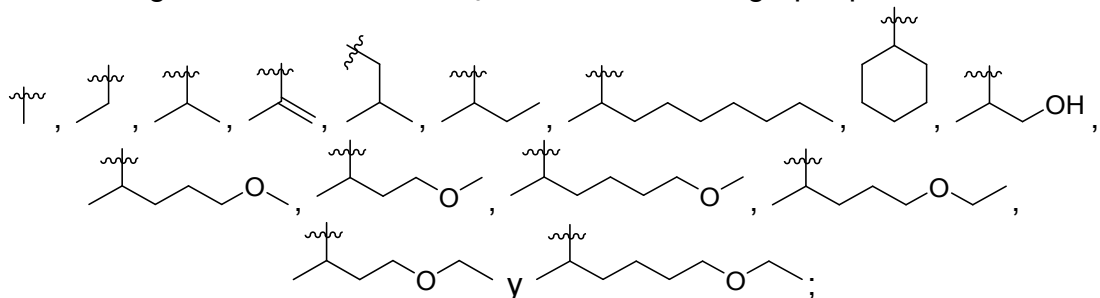
Z es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄,
 5 halo, alquilo C₁₋₄ halosustituido, alquenilo C₁₋₄, alquinilo C₁₋₄, cicloalquilo C₂₋₆,
 alcoxi C₁₋₄, ciano, amino, C(O)R_{11a}, -S(O)₀₋₂R_{11a}, -C(O)OR_{11a} y -C(O)NR_{11a}R_{11b},
 en los que R_{11a} y R_{11b} se seleccionan cada uno, de manera independiente, del
 grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄; y

R₅ se selecciona del grupo que consiste en isopropilo, metilo, etilo, prop-
 10 1-en-2-ilo, isobutilo, ciclohexilo, sec-butilo, (S)-sec-butilo, (R)-sec-butilo, 1-
 hidroxipropan-2-ilo, (S)-1-hidroxipropan-2-ilo, (R)-1-hidroxipropan-2-ilo y nonan-
 2-ilo o R₅ se selecciona del grupo que consiste en (i), (ii), (iii), (iv) y (v)



en los que n es un número entero de 1 a 6, m es un número entero de 0
 15 a 6, p es un número entero de 0 a 5 y cada R se selecciona, de manera
 independiente, del grupo que consiste en ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alquenilo
 C₁₋₄, alquinilo C₁₋₄, cicloalquilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₄, halo, alquilo C₁₋₄ halosustituido,
 alcoxi C₁₋₄ halosustituido, amino, -C(O)R_{12a}, -S(O)₀₋₂R_{12a}, -C(O)OR_{12a} y -
 C(O)NR_{12a}R_{12b} y en los que R_{12a} y R_{12b} se seleccionan cada uno, de manera
 20 independiente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

en algunas realizaciones, R_5 se selecciona del grupo que consiste en:

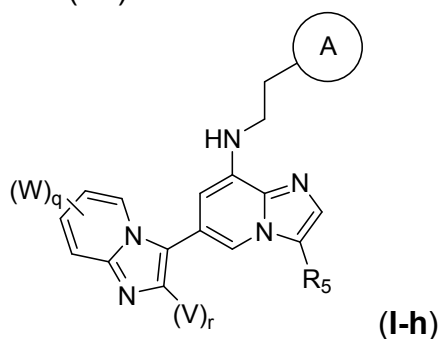


5 en algunas realizaciones, R_5 es (ii);

en algunas realizaciones, R_5 se selecciona del grupo que consiste en 4-
 metoxibutan-2-ilo, (S)-4-metoxibutan-2-ilo, (R)-4-metoxibutan-2-ilo, 4-
 etoxibutan-2-ilo, (S)-4-etoxibutan-2-ilo, (R)-4-etoxibutan-2-ilo, 5-metoxipentan-
 2-ilo, (S)-5-metoxipentan-2-ilo, (R)-5-metoxipentan-2-ilo, 5-etoxipentan-2-ilo,
 10 (S)-5-etoxipentan-2-ilo, (R)-5-etoxipentan-2-ilo, 6-metoxihexan-2-ilo, (S)-6-
 metoxihexan-2-ilo, (R)-6-metoxihexan-2-ilo, 6-etoxihexan-2-ilo, (S)-6-
 etoxihexan-2-ilo y (R)-6-etoxihexan-2-ilo;

o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, la divulgación presenta un compuesto
 15 representado por la Fórmula (I-h)



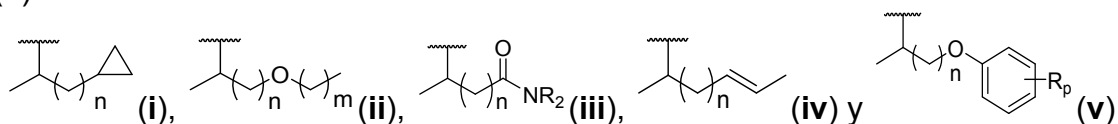
en el que A es un sistema de anillos opcionalmente sustituido
 seleccionado del grupo que consiste en fenol-4-ilo y 1H-indol-3-ilo;

q es un número entero de 0 a 4;

r es 0 o 1;

W y V son cada uno, de manera independiente, un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , halo, alquilo C_{1-4} halosustituido, alquenilo C_{1-4} , alquinilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-4} , ciano, amino, $C(O)R_{11a}$, $-S(O)_{0-2}R_{11a}$, $-C(O)OR_{11a}$ y $-C(O)NR_{11a}R_{11b}$, en los que R_{11a} y R_{11b} se seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; y

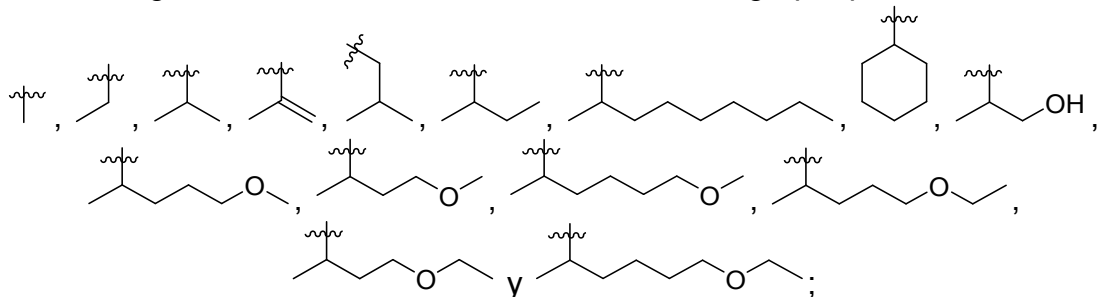
R_5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-10} , prop-1-en-2-ilo, ciclohexilo, ciclopropilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo, oxetan-2-ilo, oxetan-3-ilo, benzhidrilo, tetrahydro-2H-piran-2-ilo, tetrahydro-2H-piran-3-ilo, fenilo, tetrahydrofuran-3-ilo, bencilo, (4-pentilfenil)(fenil)metilo y 1-(1-(2-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecan-14-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etilo, en los que el alquilo C_{1-10} , prop-1-en-2-ilo, ciclohexilo, ciclopropilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo, oxetan-2-ilo, oxetan-3-ilo, benzhidrilo, tetrahydro-2H-piran-2-ilo, tetrahydro-2H-piran-3-ilo, fenilo, tetrahydrofuran-3-ilo, bencilo, (4-pentilfenil)(fenil)metilo y 1-(1-(2-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecan-14-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} halosustituido o R_5 se selecciona del grupo que consiste en (i), (ii), (iii), (iv) y (v)



en los que n es un número entero de 1 a 6, m es un número entero de 0 a 6, p es un número entero de 0 a 5 y cada R se selecciona, de manera independiente, del grupo que consiste en ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alquenilo

C₁₋₄, alquino C₁₋₄, cicloalquilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₄, halo, alquilo C₁₋₄ halosustituido, alcoxi C₁₋₄ halosustituido, amino, -C(O)R_{12a}, -S(O)₀₋₂R_{12a}, -C(O)OR_{12a} y -C(O)NR_{12a}R_{12b} y en los que R_{12a} y R_{12b} se seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

5 en algunas realizaciones, R₅ se selecciona del grupo que consiste en:

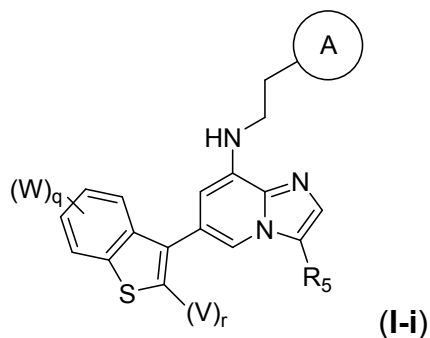


en algunas realizaciones, R₅ es (ii);

10 en algunas realizaciones, R₅ se selecciona del grupo que consiste en 4-metoxibutan-2-ilo, (S)-4-metoxibutan-2-ilo, (R)-4-metoxibutan-2-ilo, 4-etoxibutan-2-ilo, (S)-4-etoxibutan-2-ilo, (R)-4-etoxibutan-2-ilo, 5-metoxipentan-2-ilo, (S)-5-metoxipentan-2-ilo, (R)-5-metoxipentan-2-ilo, 5-etoxipentan-2-ilo, (S)-5-etoxipentan-2-ilo, (R)-5-etoxipentan-2-ilo, 6-metoxihexan-2-ilo, (S)-6-metoxihexan-2-ilo, (R)-6-metoxihexan-2-ilo, 6-etoxihexan-2-ilo, (S)-6-etoxihexan-2-ilo y (R)-6-etoxihexan-2-ilo;

o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, la divulgación presenta un compuesto representado por la Fórmula (I-i)



en el que A es un sistema de anillos opcionalmente sustituido
seleccionado del grupo que consiste en fenol-4-ilo y 1H-indol-3-ilo;

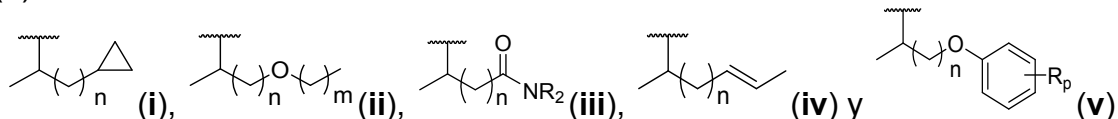
q es un número entero de 0 a 4;

5 r es 0 o 1;

W y V son cada uno, de manera independiente, un sustituyente
seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, halo, alquilo C₁₋₄
halosustituido, alqueno C₁₋₄, alquino C₁₋₄, cicloalquilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₄, ciano,
amino, C(O)R_{11a}, -S(O)₀₋₂R_{11a}, -C(O)OR_{11a} y -C(O)NR_{11a}R_{11b}, en los que R_{11a} y
10 R_{11b} se seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo que
consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄; y

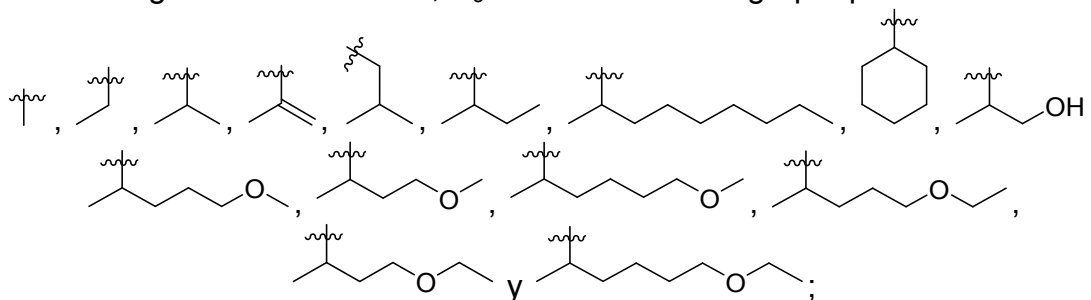
R₅ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, prop-1-en-2-ilo,
ciclohexilo, ciclopropilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo, oxetan-2-ilo, oxetan-3-ilo,
benzhidrilo, tetrahydro-2H-piran-2-ilo, tetrahydro-2H-piran-3-ilo, fenilo,
15 tetrahydrofuran-3-ilo, bencilo, (4-pentilfenil)(fenil)metilo y 1-(1-(2-oxo-6,9,12-
trioxa-3-azatetradecan-14-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etilo, en los que el alquilo C<sub>1-
10</sub>, prop-1-en-2-ilo, ciclohexilo, ciclopropilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo, oxetan-2-
ilo, oxetan-3-ilo, benzhidrilo, tetrahydro-2H-piran-2-ilo, tetrahydro-2H-piran-3-ilo,
fenilo, tetrahydrofuran-3-ilo, bencilo, (4-pentilfenil)(fenil)metilo o 1-(1-(2-oxo-
20 6,9,12-trioxa-3-azatetradecan-14-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etilo está
opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de manera

independiente, del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ halosustituido o R₅ se selecciona del grupo que consiste en (i), (ii), (iii), (iv) y (v)



5 en los que n es un número entero de 1 a 6, m es un número entero de 0 a 6, p es un número entero de 0 a 5 y cada R se selecciona, de manera independiente, del grupo que consiste en ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alqueno C₁₋₄, alquino C₁₋₄, cicloalquilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₄, halo, alquilo C₁₋₄ halosustituido, alcoxi C₁₋₄ halosustituido, amino, -C(O)R_{12a}, -S(O)₀₋₂R_{12a}, -C(O)OR_{12a} y -
 10 C(O)NR_{12a}R_{12b} y en los que R_{12a} y R_{12b} se seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

en algunas realizaciones, R₅ se selecciona del grupo que consiste en:



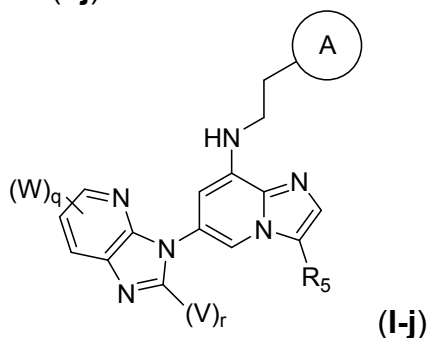
en algunas realizaciones, R₅ es (ii);

en algunas realizaciones, R₅ se selecciona del grupo que consiste en 4-metoxibutan-2-ilo, (S)-4-metoxibutan-2-ilo, (R)-4-metoxibutan-2-ilo, 4-etoxibutan-2-ilo, (S)-4-etoxibutan-2-ilo, (R)-4-etoxibutan-2-ilo, 5-metoxipentan-2-ilo, (S)-5-metoxipentan-2-ilo, (R)-5-metoxipentan-2-ilo, 5-etoxipentan-2-ilo, (S)-5-etoxipentan-2-ilo, (R)-5-etoxipentan-2-ilo, 6-metoxihexan-2-ilo, (S)-6-metoxihexan-2-ilo, (R)-6-metoxihexan-2-ilo, 6-etoxihexan-2-ilo, (S)-6-
 20

etoxihexan-2-ilo y (R)-6-etoxihexan-2-ilo;

o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, la divulgación caracteriza un compuesto representado por la fórmula (I-j)



en el que A es un sistema de anillos opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en fenol-4-ilo y 1H-indol-3-ilo;

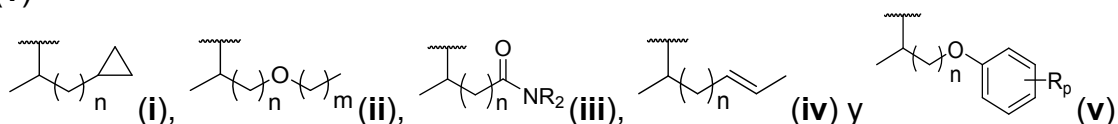
q es un número entero de 0 a 4;

r es 0 o 1;

W y V son cada uno, de manera independiente, un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, halo, alquilo C₁₋₄ halosustituido, alquenilo C₁₋₄, alquinilo C₁₋₄, cicloalquilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₄, ciano, amino, C(O)R_{11a}, -S(O)₀₋₂R_{11a}, -C(O)OR_{11a} y -C(O)NR_{11a}R_{11b}, en los que R_{11a} y R_{11b} se seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄; y

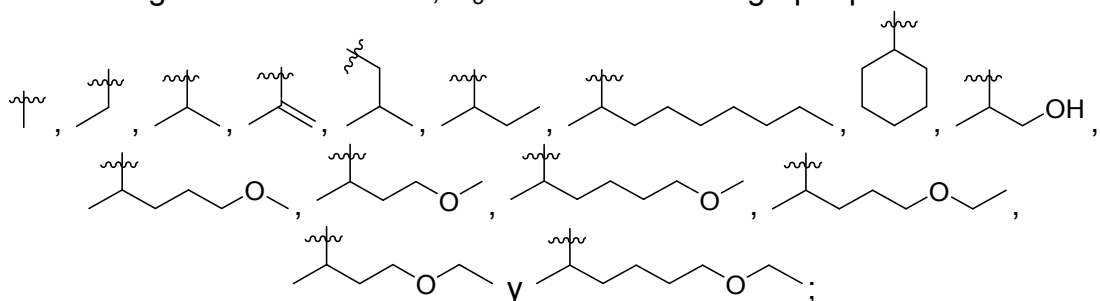
R₅ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, prop-1-en-2-ilo, ciclohexilo, ciclopropilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo, oxetan-2-ilo, oxetan-3-ilo, benzhidrilo, tetrahydro-2H-piran-2-ilo, tetrahydro-2H-piran-3-ilo, fenilo, tetrahydrofuran-3-ilo, bencilo, (4-pentilfenil)(fenil)metilo y 1-(1-(2-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecan-14-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etilo, en los que el alquilo C₁₋₁₀, prop-1-en-2-ilo, ciclohexilo, ciclopropilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo, oxetan-2-

ilo, oxetan-3-ilo, benzhidrilo, tetrahidro-2H-piran-2-ilo, tetrahidro-2H-piran-3-ilo, fenilo, tetrahidrofuran-3-ilo, bencilo, (4-pentilfenil)(fenil)metilo o 1-(1-(2-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecan-14-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etilo está
 5 opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ halosustituido o R₅ se selecciona del grupo que consiste en (i), (ii), (iii), (iv) y (v)



en los que n es un número entero de 1 a 6, m es un número entero de 0
 10 a 6, p es un número entero de 0 a 5 y cada R se selecciona, de manera independiente, del grupo que consiste en ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alqueno C₁₋₄, alquino C₁₋₄, cicloalquilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₄, halo, alquilo C₁₋₄ halosustituido, alcoxi C₁₋₄ halosustituido, amino, -C(O)R_{12a}, -S(O)₀₋₂R_{12a}, -C(O)OR_{12a} y -C(O)NR_{12a}R_{12b} y en los que R_{12a} y R_{12b} se seleccionan cada uno, de manera
 15 independiente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

en algunas realizaciones, R₅ se selecciona del grupo que consiste en:



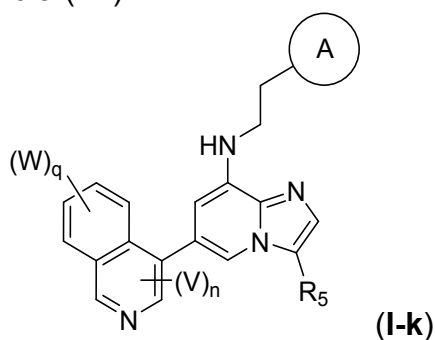
20 en algunas realizaciones, R₅ es (ii);

en algunas realizaciones, R₅ se selecciona del grupo que consiste en 4-metoxibutan-2-ilo, (S)-4-metoxibutan-2-ilo, (R)-4-metoxibutan-2-ilo, 4-

etoxibutan-2-ilo, (S)-4-etoxibutan-2-ilo, (R)-4-etoxibutan-2-ilo, 5-metoxipentan-2-ilo, (S)-5-metoxipentan-2-ilo, (R)-5-metoxipentan-2-ilo, 5-etoxipentan-2-ilo, (S)-5-etoxipentan-2-ilo, (R)-5-etoxipentan-2-ilo, 6-metoxihexan-2-ilo, (S)-6-metoxihexan-2-ilo, (R)-6-metoxihexan-2-ilo, 6-etoxihexan-2-ilo, (S)-6-etoxihexan-2-ilo y (R)-6-etoxihexan-2-ilo;

o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, la divulgación presenta un compuesto representado por la Fórmula (I-k)



en los que A es un sistema de anillos opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en fenol-4-ilo y 1H-indol-3-ilo;

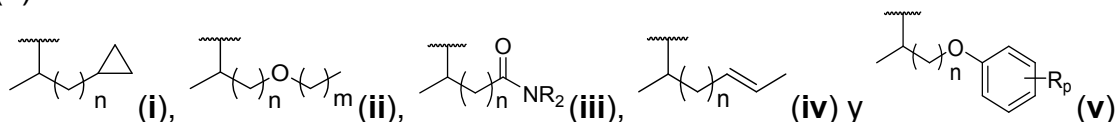
q es un número entero de 0 a 4;

r es 0 o 1;

W y V son cada uno, de manera independiente, un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, halo, alquilo C₁₋₄ halosustituido, alquenilo C₁₋₄, alquinilo C₁₋₄, cicloalquilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₄, ciano, amino, C(O)R_{11a}, -S(O)₀₋₂R_{11a}, -C(O)OR_{11a} y -C(O)NR_{11a}R_{11b}, en los que R_{11a} y R_{11b} se seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄; y

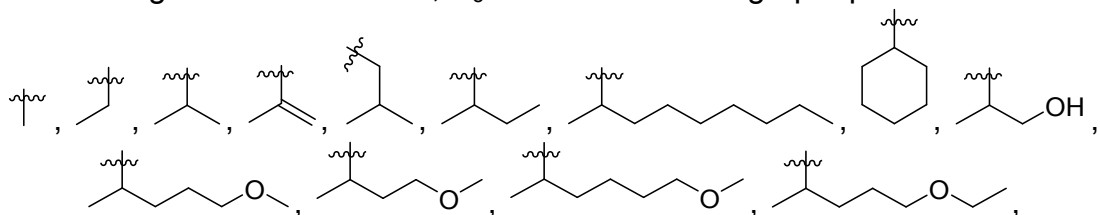
R₅ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, prop-1-en-2-ilo, ciclohexilo, ciclopropilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo, oxetan-2-ilo, oxetan-3-ilo,

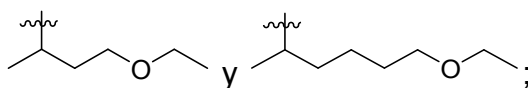
benzhidrilo, tetrahydro-2H-piran-2-ilo, tetrahydro-2H-piran-3-ilo, fenilo, tetrahydrofuran-3-ilo, bencilo, (4-pentilfenil)(fenil)metilo y 1-(1-(2-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecan-14-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etilo, en los que el alquilo C₁₋₁₀, prop-1-en-2-ilo, ciclohexilo, ciclopropilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo, oxetan-2-ilo, oxetan-3-ilo, benzhidrilo, tetrahydro-2H-piran-2-ilo, tetrahydro-2H-piran-3-ilo, fenilo, tetrahydrofuran-3-ilo, bencilo, (4-pentilfenil)(fenil)metilo o 1-(1-(2-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecan-14-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ halosustituido o R₅ se selecciona del grupo que consiste en (i), (ii), (iii), (iv) y (v)



en los que n es un número entero de 1 a 6, m es un número entero de 0 a 6, p es un número entero de 0 a 5 y cada R se selecciona, de manera independiente, del grupo que consiste en ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alqueno C₁₋₄, alquino C₁₋₄, cicloalquilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₄, halo, alquilo C₁₋₄ halosustituido, alcoxi C₁₋₄ halosustituido, amino, -C(O)R_{12a}, -S(O)₀₋₂R_{12a}, -C(O)OR_{12a} y -C(O)NR_{12a}R_{12b} y en los que R_{12a} y R_{12b} se seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

en algunas realizaciones, R₅ se selecciona del grupo que consiste en:



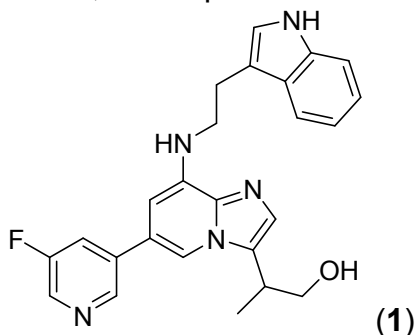


en algunas realizaciones, R_5 es (ii);

en algunas realizaciones, R_5 se selecciona del grupo que consiste en 4-metoxibutan-2-ilo, (S)-4-metoxibutan-2-ilo, (R)-4-metoxibutan-2-ilo, 4-etoxibutan-2-ilo, (S)-4-etoxibutan-2-ilo, (R)-4-etoxibutan-2-ilo, 5-metoxipentan-2-ilo, (S)-5-metoxipentan-2-ilo, (R)-5-metoxipentan-2-ilo, 5-etoxipentan-2-ilo, (S)-5-etoxipentan-2-ilo, (R)-5-etoxipentan-2-ilo, 6-metoxihexan-2-ilo, (S)-6-metoxihexan-2-ilo, (R)-6-metoxihexan-2-ilo, 6-etoxihexan-2-ilo, (S)-6-etoxihexan-2-ilo y (R)-6-etoxihexan-2-ilo;

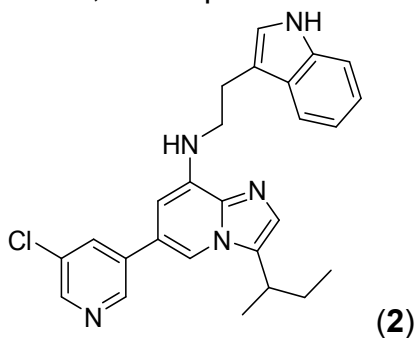
10 o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto es el compuesto (1)



o una sal del mismo.

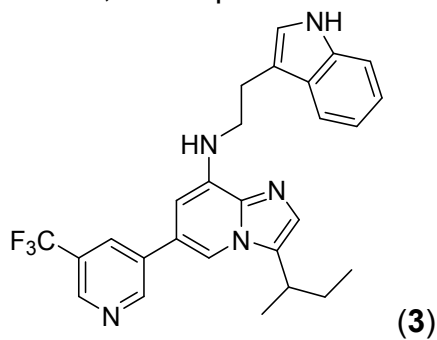
En algunas realizaciones, el compuesto es el compuesto (2)



15

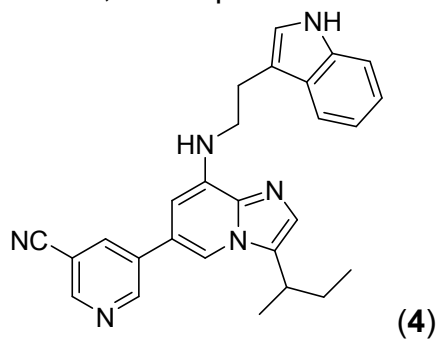
o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto es el compuesto (3)



o una sal del mismo.

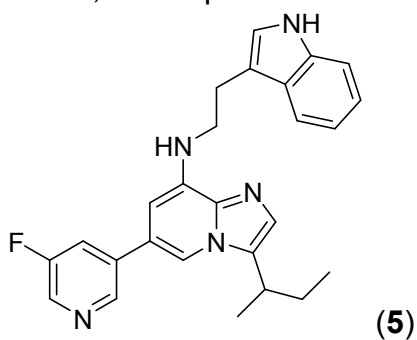
En algunas realizaciones, el compuesto es el compuesto (4)



5

o una sal del mismo.

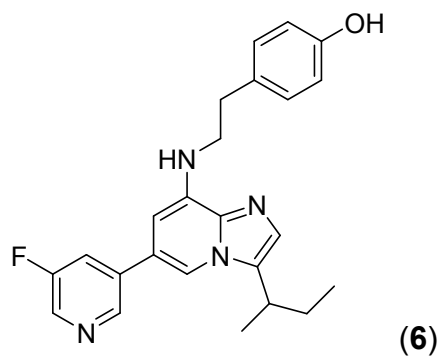
En algunas realizaciones, el compuesto es el compuesto (5)



o una sal del mismo.

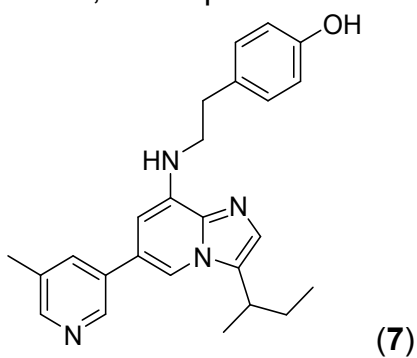
10

En algunas realizaciones, el compuesto es el compuesto (6)



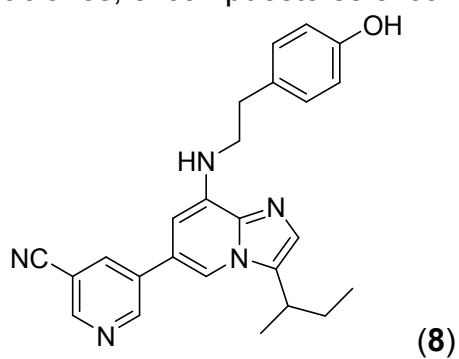
o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto es el compuesto (7)



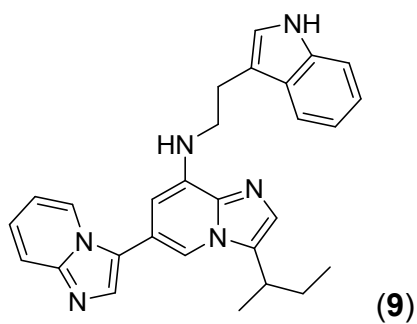
5 o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto es el compuesto (8)



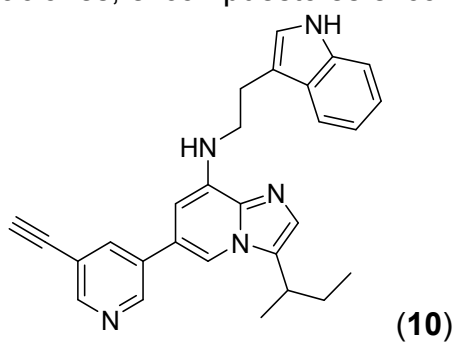
o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto es el compuesto (9)



o una sal del mismo.

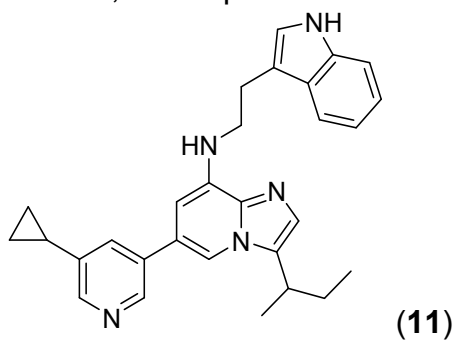
En algunas realizaciones, el compuesto es el compuesto (10)



5

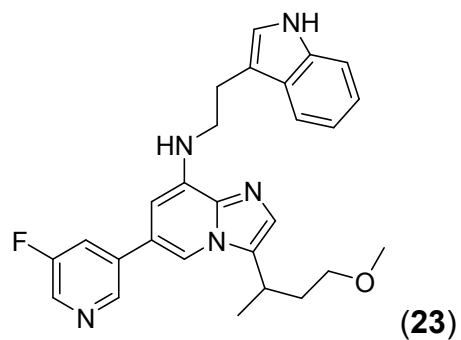
o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto es el compuesto (11)



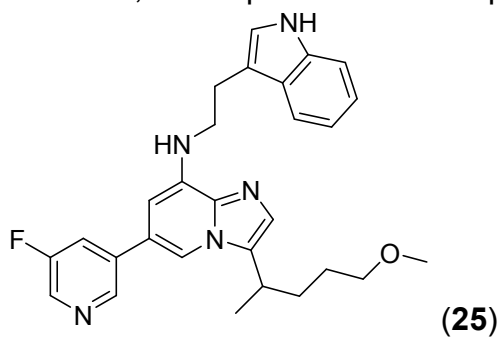
o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto es el compuesto (23)



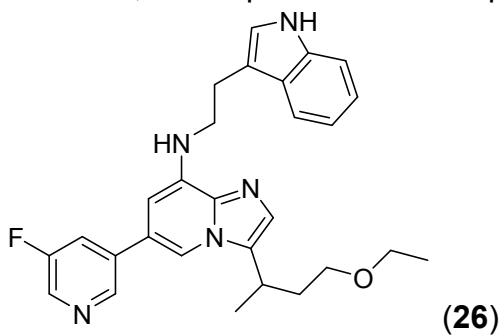
o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto es el compuesto **(25)**



5 o una sal del mismo.

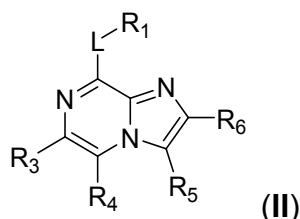
En algunas realizaciones, el compuesto es el compuesto **(26)**



o una sal del mismo.

En otro aspecto, la divulgación presenta un compuesto representado por

10 la Fórmula (II)



en el que L es un enlazador seleccionado del grupo que consiste en -
 $\text{NR}_{7a}(\text{CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n^-$, $-\text{O}(\text{CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n^-$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n^-$, $-\text{C}(\text{S})(\text{CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n^-$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}(\text{CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n^-$, $-(\text{CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n^-$, $-\text{NR}_{7a}\text{C}(\text{O})(\text{CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n^-$, $-\text{NR}_{7a}\text{C}(\text{S})(\text{CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n^-$, -
5 $\text{OC}(\text{O})(\text{CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n^-$, $-\text{OC}(\text{S})(\text{CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n^-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{7a}(\text{CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n^-$, -
 $\text{C}(\text{S})\text{NR}_{7a}(\text{CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n^-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n^-$, $-\text{C}(\text{S})\text{O}(\text{CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n^-$, -
 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{7a}(\text{CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n^-$, $-\text{NR}_{7a}\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n^-$, $-\text{NR}_{7a}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{7b}(\text{CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n^-$, -
 $\text{NR}_{7a}(\text{CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n\text{NR}_{7a}^-$, $-\text{NR}_{7a}(\text{CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n\text{O}^-$, $-\text{NR}_{7a}(\text{CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n\text{S}^-$, -
 $\text{O}(\text{CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n\text{NR}_{7a}^-$, $-\text{O}(\text{CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n\text{O}^-$, $-\text{O}(\text{CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n\text{S}^-$, $-\text{S}(\text{CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n\text{NR}_{7a}^-$, -
10 $\text{S}(\text{CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n\text{O}^-$, $-\text{S}(\text{CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n\text{S}^-$ y $-\text{NR}_{7a}\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n^-$, en los que R_{7a} , R_{7b} ,
 R_{8a} y R_{8b} se seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo que
consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido y cada n es, de
manera independiente, un número entero de 2 a 6;

R_1 se selecciona del grupo que consiste en $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{9a}\text{R}_{9b}$, -
15 $\text{NR}_{9a}\text{C}(\text{O})\text{R}_{9b}$, $-\text{NR}_{9a}\text{C}(\text{S})\text{R}_{9b}$, $-\text{NR}_{9a}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{9b}\text{R}_{9c}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{9a}$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}_{9a}$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}_{9a}$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{9a}$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}_{9a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{9a}\text{R}_{9b}$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_{9a}\text{R}_{9b}$, $-\text{NR}_{9a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{9b}$, -
 $\text{NR}_{9a}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{9b}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CR}_{9a}\text{R}_{9b}\text{R}_{9c}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{CR}_{9a}\text{R}_{9b}\text{R}_{9c}$, arilo opcionalmente
sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente
sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, en los que R_{9a} , R_{9b} y
20 R_{9c} se seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo que consiste
en hidrógeno, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente
sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente

sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

R_3 se selecciona del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido;

R_5 se selecciona del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y

R_6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, R_1 se selecciona del grupo que consiste en -
 $S(O)_2NR_{9a}R_{9b}$, $-NR_{9a}C(O)R_{9b}$, $-NR_{9a}C(S)R_{9b}$, $-NR_{9a}C(O)NR_{9b}R_{9c}$, $-C(O)R_{9a}$, $-C(S)R_{9a}$, $-S(O)_{0-2}R_{9a}$, $-C(O)OR_{9a}$, $-C(S)OR_{9a}$, $-C(O)NR_{9a}R_{9b}$, $-C(S)NR_{9a}R_{9b}$, $-NR_{9a}S(O)_2R_{9b}$, $-NR_{9a}C(O)OR_{9b}$, $-OC(O)CR_{9a}R_{9b}R_{9c}$, $-OC(S)CR_{9a}R_{9b}R_{9c}$, fenilo, 1H-pirrolopiridinilo, 1H-pirrolopiridinilo, 1H-indolilo, tiofenilo, piridinilo, 1H-1,2,4-triazolilo, 2-oxoimidazolidinilo, 1H-pirazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazolilo y 1H-indazolilo, en los que el fenilo, 1H-pirrolopiridinilo, 1H-pirrolopiridinilo, 1H-indolilo, tiofenilo, piridinilo, 1H-1,2,4-triazolilo, 2-oxoimidazolidinilo, 1H-pirazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazolilo o 1H-

indazolilo está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halo, alquilo C_{1-4} halosustituido, alcoxi C_{1-4} halosustituido, amino, $-O(CH_2)_2NR_{10a}R_{10b}$, $-S(O)_2NR_{10a}R_{10b}$, $-OS(O)_2NR_{10a}R_{10b}$ y
 5 $-NR_{10a}S(O)_2R_{10b}$; en los que R_{10a} y R_{10b} se seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

10 En algunas realizaciones, R_1 se selecciona del grupo que consiste en $-S(O)_2NR_{9a}R_{9b}$, $-NR_{9a}C(O)R_{9b}$, $-NR_{9a}C(S)R_{9b}$, $-NR_{9a}C(O)NR_{9b}R_{9c}$, $-C(O)R_{9a}$, $-C(S)R_{9a}$, $-S(O)_{0-2}R_{9a}$, $-C(O)OR_{9a}$, $-C(S)OR_{9a}$, $-C(O)NR_{9a}R_{9b}$, $-C(S)NR_{9a}R_{9b}$, $-NR_{9a}S(O)_2R_{9b}$, $-NR_{9a}C(O)OR_{9b}$, $-OC(O)CR_{9a}R_{9b}R_{9c}$ y $-OC(S)CR_{9a}R_{9b}R_{9c}$.

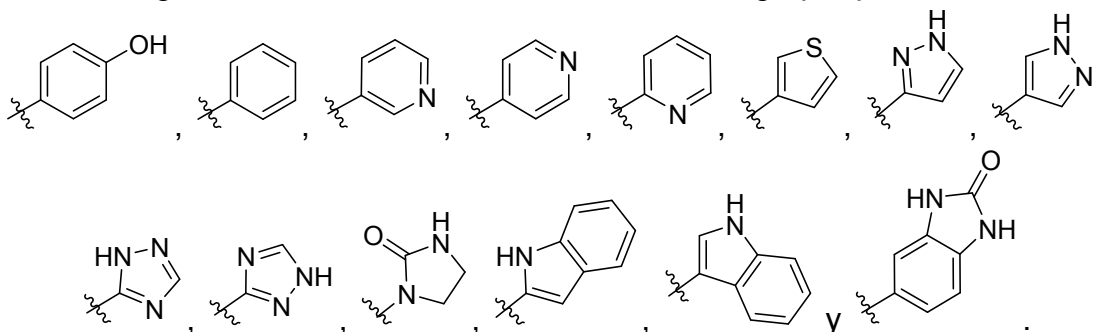
En algunas realizaciones, R_1 se selecciona del grupo que consiste en
 15 fenilo, 1H-pirrolopiridinilo, 1H-pirrolopiridinilo, 1H-indolilo, tiofenilo, piridinilo, 1H-1,2,4-triazolilo, 2-oxoimidazolidinilo, 1H-pirazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazolilo y 1H-indazolilo, en los que el fenilo, 1H-pirrolopiridinilo, 1H-pirrolopiridinilo, 1H-indolilo, tiofenilo, piridinilo, 1H-1,2,4-triazolilo, 2-oxoimidazolidinilo, 1H-pirazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazolilo o 1H-
 20 indazolilo está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halo, alquilo C_{1-4} halosustituido, alcoxi C_{1-4} halosustituido, amino, $-O(CH_2)_2NR_{10a}R_{10b}$, $-S(O)_2NR_{10a}R_{10b}$, $-OS(O)_2NR_{10a}R_{10b}$ y $-NR_{10a}S(O)_2R_{10b}$.

25 En algunas realizaciones, R_1 se selecciona del grupo que consiste en

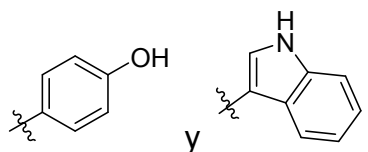
fenilo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-3-ilo, tiofen-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 1H-1,2,4-triazol-5-ilo, 2-oxoimidazolidin-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo y 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo, en los que el fenilo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-3-ilo, tiofen-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 1H-1,2,4-triazol-5-ilo, 2-oxoimidazolidin-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo o 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halo, alquilo C₁₋₄ halosustituido, alcoxi C₁₋₄ halosustituido, amino, -O(CH₂)₂NR_{10a}R_{10b}, -S(O)₂NR_{10a}R_{10b}, -OS(O)₂NR_{10a}R_{10b} y -NR_{10a}S(O)₂R_{10b}.

En algunas realizaciones, R₁ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, fenol-4-ilo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-3-ilo, tiofen-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 1H-1,2,4-triazol-5-ilo, 2-oxoimidazolidin-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo y 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo.

En algunas realizaciones, R₁ se selecciona del grupo que consiste en:



En algunas realizaciones, R₁ se selecciona del grupo que consiste en:



En algunas realizaciones, R_1 se selecciona del grupo que consiste en fenol-4-ilo y 1H-indol-3-ilo.

En algunas realizaciones, L se selecciona del grupo que consiste en -
 5 $NR_{7a}(CR_{8a}R_{8b})_n$ y $-O(CR_{8a}R_{8b})_n$.

En algunas realizaciones, L se selecciona del grupo que consiste en -
 $NH(CH_2)_2$ - y $-O(CH_2)_2$ -.

En algunas realizaciones, R_3 se selecciona del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

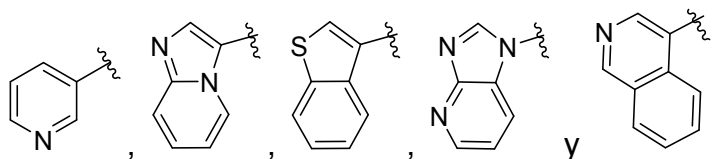
10 En algunas realizaciones, R_3 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, tiofenilo, furanilo, 1H-benzoimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazopiridinilo, benzotiofenilo, pirimidinilo, piridinilo, 1H-imidazolilo, pirazinilo, piridazinilo, 1H-pirrolilo y tiazolilo, en los que el fenilo, tiofenilo, furanilo, 1H-benzoimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazopiridinilo, benzotiofenilo,
 15 pirimidinilo, piridinilo, 1H-imidazolilo, pirazinilo, piridazinilo, 1H-pirrolilo o tiazolilo está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{1-4} , alquinilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-4} , halo, alquilo C_{1-4} halosustituido, alcoxi C_{1-4} halosustituido, amino, $-C(O)R_{11a}$, -
 20 $S(O)_{0-2}R_{11a}$, $-C(O)OR_{11a}$ y $-C(O)NR_{11a}R_{11b}$ y en los que R_{11a} y R_{11b} se seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} .

En algunas realizaciones, R_3 se selecciona del grupo que consiste en tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, furan-3-ilo, 1H-benzo[d]imidazol-1-ilo, isoquinolin-4-ilo,

1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, benzo[b]tiofen-3-ilo, pirimidin-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1H-imidazol-1-ilo, pirazin-2-ilo, piridazin-4-ilo, 1H-pirrol-2-ilo y tiazol-5-ilo, en los que el tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, furan-3-ilo, 1H-benzo[d]imidazol-1-ilo, isoquinolin-4-ilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-ilo, benzo[b]tiofen-3-ilo, pirimidin-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1H-imidazol-1-ilo, pirazin-2-ilo, piridazin-4-ilo, 1H-pirrol-2-ilo o tiazol-5-ilo está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alqueno C₁₋₄, alquino C₁₋₄, cicloalquilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₄, halo, alquilo C₁₋₄ halosustituido, alcoxi C₁₋₄ halosustituido, amino, -C(O)R_{11a}, -S(O)₀₋₂R_{11a}, -C(O)OR_{11a} y -C(O)NR_{11a}R_{11b}.

En algunas realizaciones, R₃ se selecciona del grupo que consiste en tiofen-3-ilo, benzo[b]tiofen-3-ilo, piridin-3-ilo, pirimidin-5-ilo, 1H-imidazol-1-ilo, 1H-benzo[d]imidazol-1-ilo, isoquinolin-4-ilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-ilo e imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, en los que el tiofen-3-ilo, benzo[b]tiofen-3-ilo, piridin-3-ilo, pirimidin-5-ilo, 1H-imidazol-1-ilo, 1H-benzo[d]imidazol-1-ilo, isoquinolin-4-ilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-ilo o imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alqueno C₁₋₄, alquino C₁₋₄, cicloalquilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₄, halo, alquilo C₁₋₄ halosustituido, alcoxi C₁₋₄ halosustituido, amino, -C(O)R_{11a}, -S(O)₀₋₂R_{11a}, -C(O)OR_{11a} y -C(O)NR_{11a}R_{11b}.

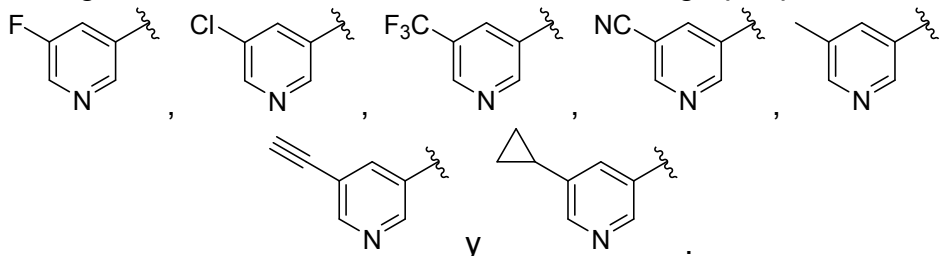
En algunas realizaciones, R₃ se selecciona del grupo que consiste en opcionalmente sustituido:



En algunas realizaciones, R_3 es piridin-3-ilo, en el que el piridin-3-ilo está opcionalmente sustituido en C_5 , por ejemplo, con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , halo, alquilo C_{1-4} halosustituido, alquenilo C_{1-4} , alquinilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-4} , ciano, amino, $C(O)R_{11a}$, $-S(O)_{0-2}R_{11a}$, $-C(O)OR_{11a}$ y $-C(O)NR_{11a}R_{11b}$.

En algunas realizaciones, el piridin-3-ilo está sustituido en C_5 con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en etoxicarbonilo, metoxi, ciano, metilo, metilsulfonilo, fluoro, cloro, trifluorometilo, etinilo y ciclopropilo.

En algunas realizaciones, R_3 se selecciona del grupo que consiste en:



En algunas realizaciones, R_3 es imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, en el que el imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , halo, alquilo C_{1-4} halosustituido, alquenilo C_{1-4} , alquinilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-4} , ciano, amino, $C(O)R_{11a}$, $-S(O)_{0-2}R_{11a}$, $-C(O)OR_{11a}$ y $-C(O)NR_{11a}R_{11b}$.

En algunas realizaciones, R_3 es benzo[b]tiofen-3-ilo, en el que el benzo[b]tiofen-3-ilo está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , halo, alquilo C_{1-4} halosustituido, alquenilo C_{1-4} , alquinilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-4} ,

ciano, amino, $C(O)R_{11a}$, $-S(O)_{0-2}R_{11a}$, $-C(O)OR_{11a}$ y $-C(O)NR_{11a}R_{11b}$.

En algunas realizaciones, R_3 es 1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-ilo, en el que el 1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-ilo está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , halo, alquilo C_{1-4} halosustituido, alquenilo C_{1-4} , alquinilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-4} , ciano, amino, $C(O)R_{11a}$, $-S(O)_{0-2}R_{11a}$, $-C(O)OR_{11a}$ y $-C(O)NR_{11a}R_{11b}$.

En algunas realizaciones, R_3 es isoquinolin-4-ilo, en el que el isoquinolin-4-ilo está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , halo, alquilo C_{1-4} halosustituido, alquenilo C_{1-4} , alquinilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-4} , ciano, amino, $C(O)R_{11a}$, $-S(O)_{0-2}R_{11a}$, $-C(O)OR_{11a}$ y $-C(O)NR_{11a}R_{11b}$.

En algunas realizaciones, R_4 es hidrógeno.

En algunas realizaciones, R_5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-10} , prop-1-en-2-ilo, ciclohexilo, ciclopropilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo, oxetan-2-ilo, oxetan-3-ilo, benzhidrilo, tetrahydro-2H-piran-2-ilo, tetrahydro-2H-piran-3-ilo, fenilo, tetrahydrofuran-3-ilo, bencilo, (4-pentilfenil)(fenil)metilo y 1-(1-(2-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecan-14-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etilo, en los que el alquilo C_{1-10} , prop-1-en-2-ilo, ciclohexilo, ciclopropilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo, oxetan-2-ilo, oxetan-3-ilo, benzhidrilo, tetrahydro-2H-piran-2-ilo, tetrahydro-2H-piran-3-ilo, fenilo, tetrahydrofuran-3-ilo, bencilo, (4-pentilfenil)(fenil)metilo o 1-(1-(2-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecan-14-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etilo está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} halosustituido.

En algunas realizaciones, R_5 se selecciona del grupo que consiste en

isopropilo, metilo, etilo, prop-1-en-2-ilo, isobutilo, ciclohexilo, sec-butilo, (S)-sec-butilo, (R)-sec-butilo, 1-hidroxiopropan-2-ilo, (S)-1-hidroxiopropan-2-ilo, (R)-1-hidroxiopropan-2-ilo y nonan-2-ilo.

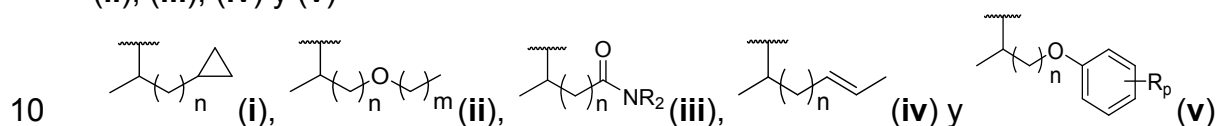
En algunas realizaciones, R_5 es (S)-1-hidroxiopropan-2-ilo.

5 En algunas realizaciones, R_5 es (R)-1-hidroxiopropan-2-ilo.

En algunas realizaciones, R_5 es (S)-sec-butilo.

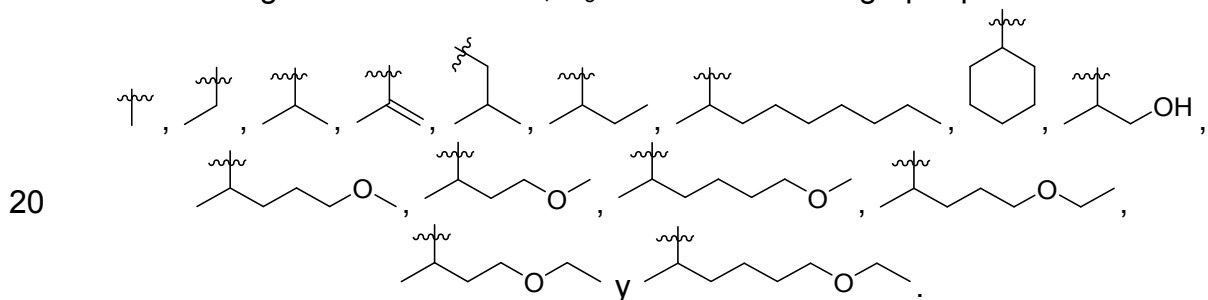
En algunas realizaciones, R_5 es (R)-sec-butilo.

En algunas realizaciones, R_5 se selecciona del grupo que consiste en (i),
(ii), (iii), (iv) y (v)



en los que n es un número entero de 1 a 6, m es un número entero de 0 a 6, p es un número entero de 0 a 5 y cada R se selecciona, de manera independiente, del grupo que consiste en ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{1-4} , alquino C_{1-4} , cicloalquilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-4} , halo, alquilo C_{1-4} halosustituido,
15 alcoxi C_{1-4} halosustituido, amino, $-C(O)R_{12a}$, $-S(O)_{0-2}R_{12a}$, $-C(O)OR_{12a}$ y $-C(O)NR_{12a}R_{12b}$ y en los que R_{12a} y R_{12b} se seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} .

En algunas realizaciones, R_5 se selecciona del grupo que consiste en:



En algunas realizaciones, R_5 es (ii).

En algunas realizaciones, R_5 se selecciona del grupo que consiste en 4-metoxibutan-2-ilo, (S)-4-metoxibutan-2-ilo, (R)-4-metoxibutan-2-ilo, 4-etoxibutan-2-ilo, (S)-4-etoxibutan-2-ilo, (R)-4-etoxibutan-2-ilo, 5-metoxipentan-2-ilo, (S)-5-metoxipentan-2-ilo, (R)-5-metoxipentan-2-ilo, 5-etoxipentan-2-ilo, (S)-5-etoxipentan-2-ilo, (R)-5-etoxipentan-2-ilo, 6-metoxihexan-2-ilo, (S)-6-metoxihexan-2-ilo, (R)-6-metoxihexan-2-ilo, 6-etoxihexan-2-ilo, (S)-6-etoxihexan-2-ilo y (R)-6-etoxihexan-2-ilo.

En algunas realizaciones, R_5 es (S)-4-metoxibutan-2-ilo.

En algunas realizaciones, R_5 es (R)-4-metoxibutan-2-ilo.

10 En algunas realizaciones, R_5 es (S)-5-metoxipentan-2-ilo.

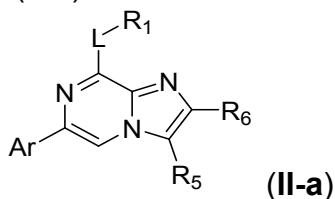
En algunas realizaciones, R_5 es (R)-5-metoxipentan-2-ilo.

En algunas realizaciones, R_5 es (S)-4-etoxibutan-2-ilo.

En algunas realizaciones, R_5 es (R)-4-etoxibutan-2-ilo.

En algunas realizaciones, R_6 es hidrógeno.

15 En algunas realizaciones, la divulgación presenta un compuesto representado por la Fórmula (II-a)



en el que L es un enlazador seleccionado del grupo que consiste en -
 $NR_{7a}(CR_{8a}R_{8b})_{n^-}$, $-O(CR_{8a}R_{8b})_{n^-}$, $-C(O)(CR_{8a}R_{8b})_{n^-}$, $-C(S)(CR_{8a}R_{8b})_{n^-}$, $-S(O)_{0-}$
 20 $_2(CR_{8a}R_{8b})_{n^-}$, $-(CR_{8a}R_{8b})_{n^-}$, $-NR_{7a}C(O)(CR_{8a}R_{8b})_{n^-}$, $-NR_{7a}C(S)(CR_{8a}R_{8b})_{n^-}$, $-$
 $OC(O)(CR_{8a}R_{8b})_{n^-}$, $-OC(S)(CR_{8a}R_{8b})_{n^-}$, $-C(O)NR_{7a}(CR_{8a}R_{8b})_{n^-}$, $-$
 $C(S)NR_{7a}(CR_{8a}R_{8b})_{n^-}$, $-C(O)O(CR_{8a}R_{8b})_{n^-}$, $-C(S)O(CR_{8a}R_{8b})_{n^-}$, $-$
 $S(O)_2NR_{7a}(CR_{8a}R_{8b})_{n^-}$, $-NR_{7a}S(O)_2(CR_{8a}R_{8b})_{n^-}$, $-NR_{7a}C(O)NR_{7b}(CR_{8a}R_{8b})_{n^-}$ y $-$

$\text{NR}_{7a}\text{C(O)O}(\text{CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n^-$, en los que R_{7a} , R_{7b} , R_{8a} y R_{8b} se seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido y cada n es, de manera independiente, un número entero de 2 a 6;

- 5 R_1 se selecciona del grupo que consiste en $-\text{S(O)}_2\text{NR}_{9a}\text{R}_{9b}$, $-\text{NR}_{9a}\text{C(O)R}_{9b}$, $-\text{NR}_{9a}\text{C(S)R}_{9b}$, $-\text{NR}_{9a}\text{C(O)NR}_{9b}\text{R}_{9c}$, $-\text{C(O)R}_{9a}$, $-\text{C(S)R}_{9a}$, $-\text{S(O)}_{0-2}\text{R}_{9a}$, $-\text{C(O)OR}_{9a}$, $-\text{C(S)OR}_{9a}$, $-\text{C(O)NR}_{9a}\text{R}_{9b}$, $-\text{C(S)NR}_{9a}\text{R}_{9b}$, $-\text{NR}_{9a}\text{S(O)}_2\text{R}_{9b}$, $-\text{NR}_{9a}\text{C(O)OR}_{9b}$, $-\text{OC(O)CR}_{9a}\text{R}_{9b}\text{R}_{9c}$, $-\text{OC(S)CR}_{9a}\text{R}_{9b}\text{R}_{9c}$, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, en los que R_{9a} , R_{9b} y R_{9c} se seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo
- 10 opcionalmente sustituido (por ejemplo, R_1 se puede seleccionar del grupo que consiste en fenilo, 1H-pirrolopiridinilo, 1H-pirrolopiridinilo, 1H-indolilo, tiofenilo, piridinilo, 1H-1,2,4-triazolilo, 2-oxoimidazolidinilo, 1H-pirazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazolilo y 1H-indazolilo, en los que el fenilo, 1H-pirrolopiridinilo, 1H-pirrolopiridinilo, 1H-indolilo, tiofenilo, piridinilo, 1H-1,2,4-triazolilo, 2-oxoimidazolidinilo, 1H-pirazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazolilo o 1H-indazolilo está opcionalmente sustituido, por ejemplo,
- 15 con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halo, alquilo C_{1-4} halosustituido, alcoxi C_{1-4} halosustituido, amino, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NR}_{10a}\text{R}_{10b}$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}_{10a}\text{R}_{10b}$, $-\text{OS(O)}_2\text{NR}_{10a}\text{R}_{10b}$ y $-\text{NR}_{10a}\text{S(O)}_2\text{R}_{10b}$, en los que R_{10a} y R_{10b} se
- 20
- 25

seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido);

Ar se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo monocíclicos opcionalmente sustituidos, tales como tiofenilo, furanilo, 1H-benzoimidazolilo, isoquinolinilo, imidazopiridinilo, benzotiofenilo, pirimidinilo, piridinilo, 1H-imidazolilo, pirazinilo, piridazinilo, 1H-pirrolilo y tiazolilo opcionalmente sustituidos;

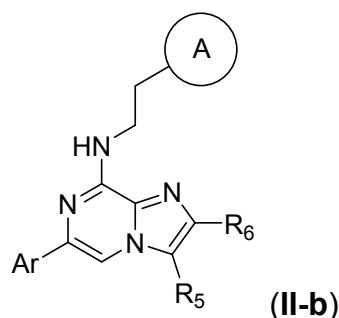
R₅ se selecciona del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y

R₆ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, Ar es piridin-3-ilo, en el que el piridin-3-ilo está opcionalmente sustituido en C₅, por ejemplo, con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en etoxicarbonilo, metoxi, ciano, metilo, metilsulfonilo, fluoro, cloro, trifluorometilo, etinilo y ciclopropilo.

En algunas realizaciones, la divulgación presenta un compuesto representado por la Fórmula (II-b)



en el que A es un sistema de anillos opcionalmente sustituido
 seleccionado del grupo que consiste en fenilo, 1H-pirrolopiridinilo, 1H-
 pirrolopiridinilo, 1H-indolilo, tiofenilo, piridinilo, 1H-1,2,4-triazolilo, 2-
 5 oxoimidazolidinilo, 1H-pirazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazolilo y 1H-
 indazolilo, en los que el fenilo, 1H-pirrolopiridinilo, 1H-pirrolopiridinilo, 1H-
 indolilo, tiofenilo, piridinilo, 1H-1,2,4-triazolilo, 2-oxoimidazolidinilo, 1H-pirazolilo,
 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazolilo o 1H-indazolilo está opcionalmente
 sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, del
 10 grupo que consiste en ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halo, alquilo C₁₋₄
 halosustituido, alcoxi C₁₋₄ halosustituido, amino, -O(CH₂)₂NR_{10a}R_{10b}, -
 S(O)₂NR_{10a}R_{10b}, -OS(O)₂NR_{10a}R_{10b} y -NR_{10a}S(O)₂R_{10b}, en los que R_{10a} y R_{10b} se
 seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo que consiste en
 hidrógeno, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido,
 15 alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido,
 cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente
 sustituido;

Ar se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo
 monocíclicos opcionalmente sustituidos, tales como tiofenilo, furanilo, 1H-
 20 benzoimidazolilo, isoquinolinilo, imidazopiridinilo, benzotiofenilo, pirimidinilo,
 piridinilo, 1H-imidazolilo, pirazinilo, piridazinilo, 1H-pirrolilo y tiazolilo

opcionalmente sustituidos;

R_5 se selecciona del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y

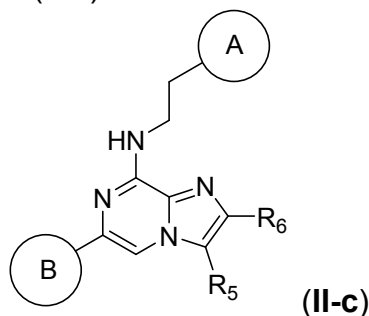
R_6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, A se selecciona del grupo que consiste en fenilo, fenol-4-ilo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-3-ilo, tiofen-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 1H-1,2,4-triazol-5-ilo, 2-oxoimidazolidin-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo y 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo.

En algunas realizaciones, A se selecciona del grupo que consiste en fenol-4-ilo y 1H-indol-3-ilo.

En algunas realizaciones, la divulgación presenta un compuesto representado por la Fórmula (II-c)



en el que A es un sistema de anillos opcionalmente sustituido

seleccionado del grupo que consiste en fenilo, 1H-pirrolopiridinilo, 1H-pirrolopiridinilo, 1H-indolilo, tiofenilo, piridinilo, 1H-1,2,4-triazolilo, 2-oxoimidazolidinilo, 1H-pirazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazolilo y 1H-indazolilo, en los que el fenilo, 1H-pirrolopiridinilo, 1H-pirrolopiridinilo, 1H-indolilo, tiofenilo, piridinilo, 1H-1,2,4-triazolilo, 2-oxoimidazolidinilo, 1H-pirazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazolilo o 1H-indazolilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halo, alquilo C₁₋₄ halosustituido, alcoxi C₁₋₄ halosustituido, amino, -O(CH₂)₂NR_{10a}R_{10b}, -S(O)₂NR_{10a}R_{10b}, -OS(O)₂NR_{10a}R_{10b} y -NR_{10a}S(O)₂R_{10b}, en los que R_{10a} y R_{10b} se seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

B es un sistema de anillos opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en tiofenilo, furanilo, 1H-benzoimidazolilo, isoquinolinilo, imidazopiridinilo, benzotiofenilo, pirimidinilo, piridinilo, 1H-imidazolilo, pirazinilo, piridazinilo, 1H-pirrolilo y tiazolilo, en los que el tiofenilo, furanilo, 1H-benzoimidazolilo, isoquinolinilo, 1H-imidazopiridinilo, benzotiofenilo, pirimidinilo, piridinilo, 1H-imidazolilo, pirazinilo, piridazinilo, 1H-pirrolilo o tiazolilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alqueno C₁₋₄, alquino C₁₋₄, cicloalquilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₄, halo, alquilo C₁₋₄ halosustituido, alcoxi C₁₋₄ halosustituido, amino, -C(O)R_{11a}, -S(O)₀₋₂R_{11a}, -C(O)OR_{11a} y -

$C(O)NR_{11a}R_{11b}$, en los que R_{11a} y R_{11b} se seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

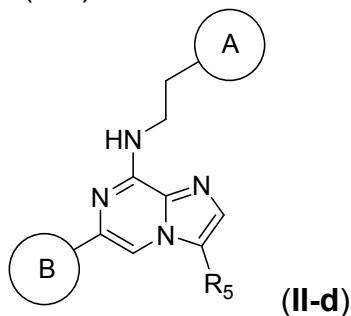
R_5 se selecciona del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y

R_6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, B es piridin-3-ilo, en el que el piridin-3-ilo está opcionalmente sustituido en C_5 , por ejemplo, con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en etoxicarbonilo, metoxi, ciano, metilo, metilsulfonilo, fluoro, cloro, trifluorometilo, etinilo y ciclopropilo.

En algunas realizaciones, la divulgación presenta un compuesto representado por la Fórmula (II-d)



en el que A es un sistema de anillos opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en fenilo, 1H-pirrolopiridinilo, 1H-pirrolopiridinilo, 1H-indolilo, tiofenilo, piridinilo, 1H-1,2,4-triazolilo, 2-

oxoimidazolidinilo, 1H-pirazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazolilo y 1H-indazolilo, en los que el fenilo, 1H-pirrolopiridinilo, 1H-pirrolopiridinilo, 1H-indolilo, tiofenilo, piridinilo, 1H-1,2,4-triazolilo, 2-oxoimidazolidinilo, 1H-pirazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazolilo o 1H-indazolilo está opcionalmente

5 sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halo, alquilo C₁₋₄ halosustituido, alcoxi C₁₋₄ halosustituido, amino, -O(CH₂)₂NR_{10a}R_{10b}, -S(O)₂NR_{10a}R_{10b}, -OS(O)₂NR_{10a}R_{10b} y -NR_{10a}S(O)₂R_{10b}, en los que R_{10a} y R_{10b} se seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo que consiste en

10 hidrógeno, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

B es un sistema de anillos opcionalmente sustituido seleccionado del

15 grupo que consiste en tiofenilo, furanilo, 1H-benzoimidazolilo, isoquinolinilo, imidazopiridinilo, benzotiofenilo, pirimidinilo, piridinilo, 1H-imidazolilo, pirazinilo, piridazinilo, 1H-pirrolilo y tiazolilo, en los que el tiofenilo, furanilo, 1H-benzoimidazolilo, isoquinolinilo, 1H-imidazopiridinilo, benzotiofenilo, pirimidinilo, piridinilo, 1H-imidazolilo, pirazinilo, piridazinilo, 1H-pirrolilo o tiazolilo está

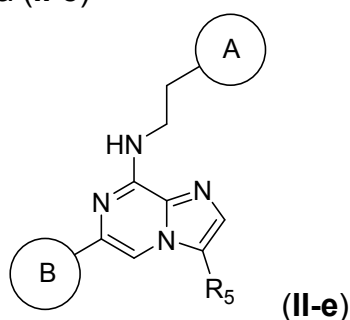
20 opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alqueno C₁₋₄, alqueno C₁₋₄, cicloalquilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₄, halo, alquilo C₁₋₄ halosustituido, alcoxi C₁₋₄ halosustituido, amino, -C(O)R_{11a}, -S(O)₀₋₂R_{11a}, -C(O)OR_{11a} y -C(O)NR_{11a}R_{11b}, en los que R_{11a} y R_{11b} se seleccionan cada uno, de manera

25 independiente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄; y

R_5 se selecciona del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

5 o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, la divulgación presenta un compuesto representado por la Fórmula (II-e)



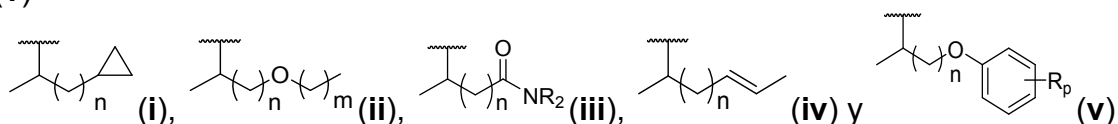
en el que A es un sistema de anillos opcionalmente sustituido
 10 seleccionado del grupo que consiste en fenilo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-3-ilo, tiofen-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 1H-1,2,4-triazol-5-ilo, 2-oxoimidazolidin-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo y 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo, en los que el fenilo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-3-ilo, tiofen-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 1H-1,2,4-triazol-5-ilo, 2-oxoimidazolidin-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo o 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo está opcionalmente sustituido
 15 con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halo, alquilo C_{1-4} halosustituido, alcoxi C_{1-4} halosustituido, amino, $-O(CH_2)_2NR_{10a}R_{10b}$, $-S(O)_2NR_{10a}R_{10b}$, $-OS(O)_2NR_{10a}R_{10b}$ y $-NR_{10a}S(O)_2R_{10b}$, en los que R_{10a} y R_{10b} se
 20 seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo que consiste en

hidrógeno, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

5 B es un sistema de anillos opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, furan-3-ilo, 1H-benzo[d]imidazol-1-ilo, isoquinolin-4-ilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, benzo[b]tiofen-3-ilo, pirimidin-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1H-imidazol-1-ilo, pirazin-2-ilo, piridazin-4-ilo, 1H-pirrol-2-ilo y tiazol-5-ilo, en los
10 que el tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, furan-3-ilo, 1H-benzo[d]imidazol-1-ilo, isoquinolin-4-ilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-ilo, benzo[b]tiofen-3-ilo, pirimidin-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1H-imidazol-1-ilo, pirazin-2-ilo, piridazin-4-ilo, 1H-pirrol-2-ilo o tiazol-5-ilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, del grupo que
15 consiste en ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alqueno C₁₋₄, alquino C₁₋₄, cicloalquilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₄, halo, alquilo C₁₋₄ halosustituido, alcoxi C₁₋₄ halosustituido, amino, -C(O)R_{11a}, -S(O)₀₋₂R_{11a}, -C(O)OR_{11a} y -C(O)NR_{11a}R_{11b}, en los que R_{11a} y R_{11b} se seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄; y

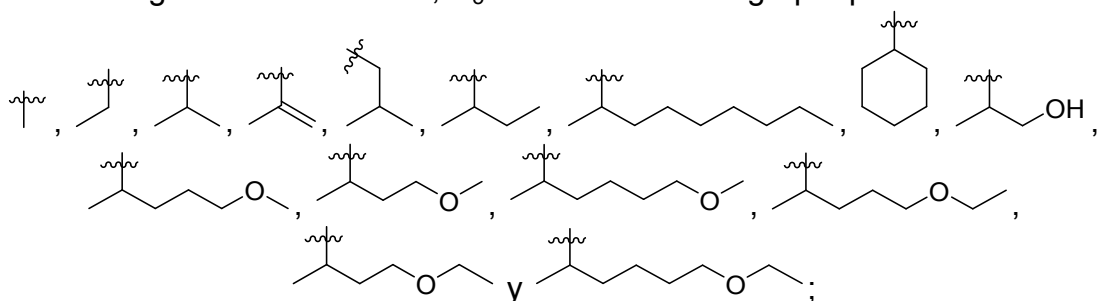
20 R₅ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, prop-1-en-2-ilo, ciclohexilo, ciclopropilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo, oxetan-2-ilo, oxetan-3-ilo, benzhidrilo, tetrahydro-2H-piran-2-ilo, tetrahydro-2H-piran-3-ilo, fenilo, tetrahydrofuran-3-ilo, bencilo, (4-pentilfenil)(fenil)metilo y 1-(1-(2-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecan-14-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etilo, en los que el alquilo C₁₋₁₀, prop-1-en-2-ilo, ciclohexilo, ciclopropilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo, oxetan-2-
25

ilo, oxetan-3-ilo, benzhidrilo, tetrahidro-2H-piran-2-ilo, tetrahidro-2H-piran-3-ilo, fenilo, tetrahidrofuran-3-ilo, bencilo, (4-pentilfenil)(fenil)metilo y 1-(1-(2-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecan-14-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etilo está
 5 opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ halosustituido o R₅ se selecciona del grupo que consiste en (i), (ii), (iii), (iv) y (v)



en los que n es un número entero de 1 a 6, m es un número entero de 0
 10 a 6, p es un número entero de 0 a 5 y cada R se selecciona, de manera independiente, del grupo que consiste en ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alqueno C₁₋₄, alquino C₁₋₄, cicloalquilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₄, halo, alquilo C₁₋₄ halosustituido, alcoxi C₁₋₄ halosustituido, amino, -C(O)R_{12a}, -S(O)₀₋₂R_{12a}, -C(O)OR_{12a} y -C(O)NR_{12a}R_{12b} y en los que R_{12a} y R_{12b} se seleccionan cada uno, de manera
 15 independiente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

en algunas realizaciones, R₅ se selecciona del grupo que consiste en:



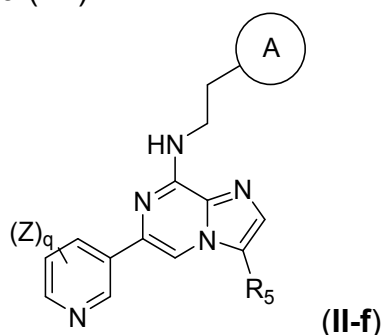
20 en algunas realizaciones, R₅ es (ii);

en algunas realizaciones, R₅ se selecciona del grupo que consiste en 4-metoxibutan-2-ilo, (S)-4-metoxibutan-2-ilo, (R)-4-metoxibutan-2-ilo, 4-

etoxibutan-2-ilo, (S)-4-etoxibutan-2-ilo, (R)-4-etoxibutan-2-ilo, 5-metoxipentan-2-ilo, (S)-5-metoxipentan-2-ilo, (R)-5-metoxipentan-2-ilo, 5-etoxipentan-2-ilo, (S)-5-etoxipentan-2-ilo, (R)-5-etoxipentan-2-ilo, 6-metoxihexan-2-ilo, (S)-6-metoxihexan-2-ilo, (R)-6-metoxihexan-2-ilo, 6-etoxihexan-2-ilo, (S)-6-etoxihexan-2-ilo y (R)-6-etoxihexan-2-ilo;

o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, la divulgación caracteriza un compuesto representado por la fórmula (II-f)



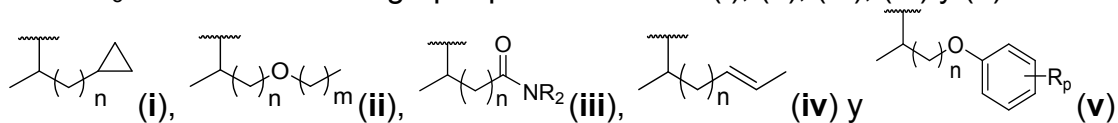
en el que A es un sistema de anillos opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en fenol-4-ilo y 1H-indol-3-ilo;

q es un número entero de 0 a 4;

cada Z es, de manera independiente, un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, halo, alquilo C₁₋₄ halosustituido, alqueno C₁₋₄, alquino C₁₋₄, cicloalquilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₄, ciano, amino, C(O)R_{11a}, -S(O)₀₋₂R_{11a}, -C(O)OR_{11a} y -C(O)NR_{11a}R_{11b}, en los que R_{11a} y R_{11b} se seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄; y

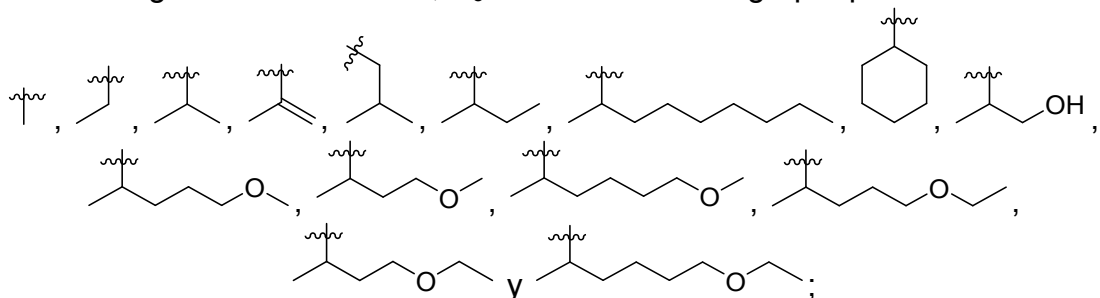
R₅ se selecciona del grupo que consiste en isopropilo, metilo, etilo, prop-1-en-2-ilo, isobutilo, ciclohexilo, sec-butilo, (S)-sec-butilo, (R)-sec-butilo, 1-hidroxipropan-2-ilo, (S)-1-hidroxipropan-2-ilo, (R)-1-hidroxipropan-2-ilo y nonan-

2-ilo o R_5 se selecciona del grupo que consiste en (i), (ii), (iii), (iv) y (v)



en los que n es un número entero de 1 a 6, m es un número entero de 0 a 6, p es un número entero de 0 a 5 y cada R se selecciona, de manera
5 independiente, del grupo que consiste en ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alquenoilo C_{1-4} , alquinoilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-4} , halo, alquilo C_{1-4} halosustituido, alcoxi C_{1-4} halosustituido, amino, $-C(O)R_{12a}$, $-S(O)_{0-2}R_{12a}$, $-C(O)OR_{12a}$ y $-C(O)NR_{12a}R_{12b}$ y en los que R_{12a} y R_{12b} se seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

10 en algunas realizaciones, R_5 se selecciona del grupo que consiste en:



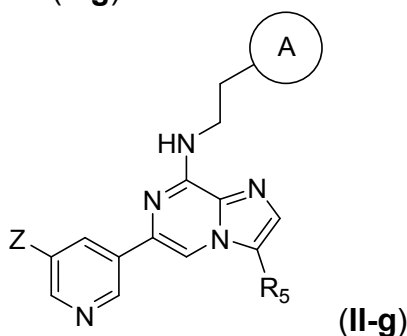
en algunas realizaciones, R_5 es (ii);

15 en algunas realizaciones, R_5 se selecciona del grupo que consiste en 4-metoxibutan-2-ilo, (S)-4-metoxibutan-2-ilo, (R)-4-metoxibutan-2-ilo, 4-etoxibutan-2-ilo, (S)-4-etoxibutan-2-ilo, (R)-4-etoxibutan-2-ilo, 5-metoxipentan-2-ilo, (S)-5-metoxipentan-2-ilo, (R)-5-metoxipentan-2-ilo, 5-etoxipentan-2-ilo, (S)-5-etoxipentan-2-ilo, (R)-5-etoxipentan-2-ilo, 6-metoxihexan-2-ilo, (S)-6-metoxihexan-2-ilo, (R)-6-metoxihexan-2-ilo, 6-etoxihexan-2-ilo, (S)-6-etoxihexan-2-ilo y (R)-6-etoxihexan-2-ilo;

o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, cada Z es, de manera independiente, un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en etoxicarbonilo, metoxi, ciano, metilo, metilsulfonilo, fluoro, cloro, trifluorometilo, etinilo y ciclopropilo.

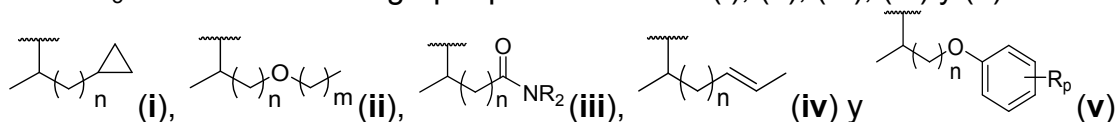
En algunas realizaciones, la divulgación presenta un compuesto
5 representado por la Fórmula (II-g)



en el que A es un sistema de anillos opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en fenol-4-ilo y 1H-indol-3-ilo;

Z es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄,
10 halo, alquilo C₁₋₄ halosustituido, alquenilo C₁₋₄, alquinilo C₁₋₄, cicloalquilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₄, ciano, amino, C(O)R_{11a}, -S(O)₀₋₂R_{11a}, -C(O)OR_{11a} y -C(O)NR_{11a}R_{11b}, en los que R_{11a} y R_{11b} se seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄; y

R₅ se selecciona del grupo que consiste en isopropilo, metilo, etilo, prop-
15 1-en-2-ilo, isobutilo, ciclohexilo, sec-butilo, (S)-sec-butilo, (R)-sec-butilo, 1-hidroxipropan-2-ilo, (S)-1-hidroxipropan-2-ilo, (R)-1-hidroxipropan-2-ilo y nonan-2-ilo o R₅ se selecciona del grupo que consiste en (i), (ii), (iii), (iv) y (v)

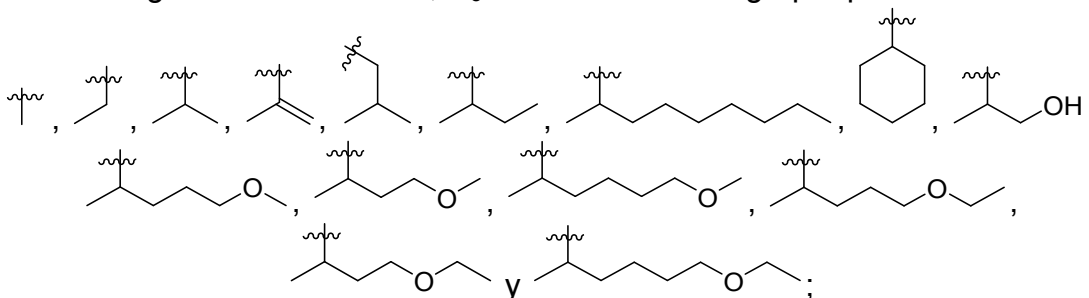


en los que n es un número entero de 1 a 6, m es un número entero de 0
20 a 6, p es un número entero de 0 a 5 y cada R se selecciona, de manera

independiente, del grupo que consiste en ciano, hidroxi, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₁₋₄, alquinilo C₁₋₄, cicloalquilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₄, halo, alquilo C₁₋₄ halosustituido, alcoxi C₁₋₄ halosustituido, amino, -C(O)R_{12a}, -S(O)₀₋₂R_{12a}, -C(O)OR_{12a} y -C(O)NR_{12a}R_{12b} y en los que R_{12a} y R_{12b} se seleccionan cada uno, de manera

5 independiente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

en algunas realizaciones, R₅ se selecciona del grupo que consiste en:

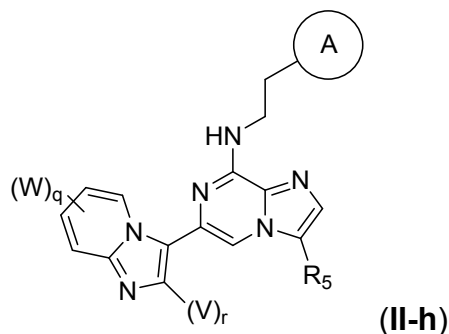


10 en algunas realizaciones, R₅ es (ii);

en algunas realizaciones, R₅ se selecciona del grupo que consiste en 4-metoxibutan-2-ilo, (S)-4-metoxibutan-2-ilo, (R)-4-metoxibutan-2-ilo, 4-etoxibutan-2-ilo, (S)-4-etoxibutan-2-ilo, (R)-4-etoxibutan-2-ilo, 5-metoxipentan-2-ilo, (S)-5-metoxipentan-2-ilo, (R)-5-metoxipentan-2-ilo, 5-etoxipentan-2-ilo, (S)-5-etoxipentan-2-ilo, (R)-5-etoxipentan-2-ilo, 6-metoxihexan-2-ilo, (S)-6-metoxihexan-2-ilo, (R)-6-metoxihexan-2-ilo, 6-etoxihexan-2-ilo, (S)-6-etoxihexan-2-ilo y (R)-6-etoxihexan-2-ilo;

o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, la divulgación caracteriza un compuesto
20 representado por la fórmula (II-h)



en el que A es un sistema de anillos opcionalmente sustituido
seleccionado del grupo que consiste en fenol-4-ilo y 1H-indol-3-ilo;

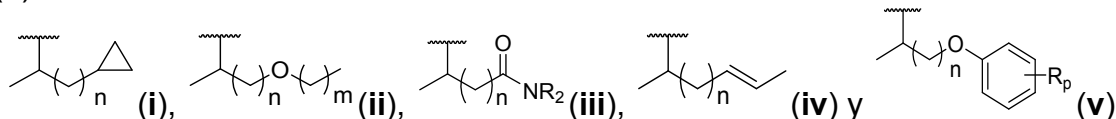
q es un número entero de 0 a 4;

5 r es 0 o 1;

W y V son cada uno, de manera independiente, un sustituyente
seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, halo, alquilo C₁₋₄
halosustituido, alqueno C₁₋₄, alquino C₁₋₄, cicloalquilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₄, ciano,
amino, C(O)R_{11a}, -S(O)₀₋₂R_{11a}, -C(O)OR_{11a} y -C(O)NR_{11a}R_{11b}, en los que R_{11a} y
10 R_{11b} se seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo que
consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄; y

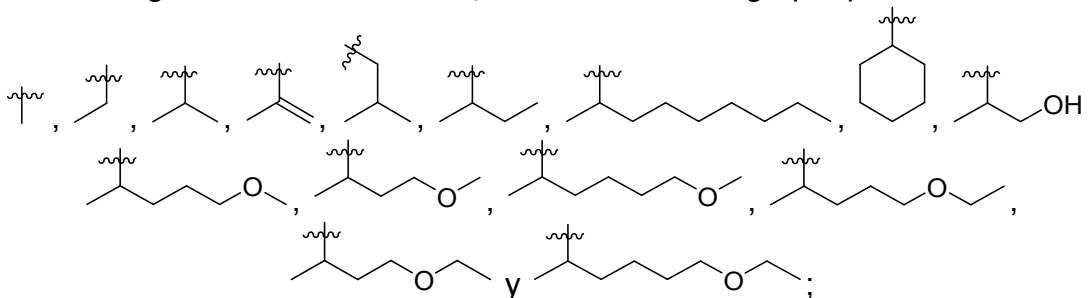
R₅ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, prop-1-en-2-ilo,
ciclohexilo, ciclopropilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo, oxetan-2-ilo, oxetan-3-ilo,
benzhidrilo, tetrahydro-2H-piran-2-ilo, tetrahydro-2H-piran-3-ilo, fenilo,
15 tetrahydrofuran-3-ilo, bencilo, (4-pentilfenil)(fenil)metilo y 1-(1-(2-oxo-6,9,12-
trioxa-3-azatetradecan-14-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etilo, en los que el alquilo C<sub>1-
10</sub>, prop-1-en-2-ilo, ciclohexilo, ciclopropilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo, oxetan-2-
ilo, oxetan-3-ilo, benzhidrilo, tetrahydro-2H-piran-2-ilo, tetrahydro-2H-piran-3-ilo,
fenilo, tetrahydrofuran-3-ilo, bencilo, (4-pentilfenil)(fenil)metilo o 1-(1-(2-oxo-
20 6,9,12-trioxa-3-azatetradecan-14-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etilo está
opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de manera

independiente, del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ halosustituido o R₅ se selecciona del grupo que consiste en (i), (ii), (iii), (iv) y (v)



5 en los que n es un número entero de 1 a 6, m es un número entero de 0 a 6, p es un número entero de 0 a 5 y cada R se selecciona, de manera independiente, del grupo que consiste en ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alqueno C₁₋₄, alquino C₁₋₄, cicloalquilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₄, halo, alquilo C₁₋₄ halosustituido, alcoxi C₁₋₄ halosustituido, amino, -C(O)R_{12a}, -S(O)₀₋₂R_{12a}, -C(O)OR_{12a} y -
 10 C(O)NR_{12a}R_{12b} y en los que R_{12a} y R_{12b} se seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

en algunas realizaciones, R₅ se selecciona del grupo que consiste en:



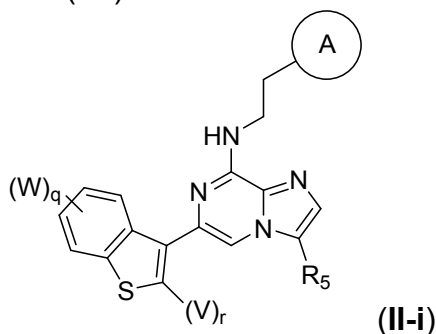
en algunas realizaciones, R₅ es (ii);

en algunas realizaciones, R₅ se selecciona del grupo que consiste en 4-metoxibutan-2-ilo, (S)-4-metoxibutan-2-ilo, (R)-4-metoxibutan-2-ilo, 4-etoxibutan-2-ilo, (S)-4-etoxibutan-2-ilo, (R)-4-etoxibutan-2-ilo, 5-metoxipentan-
 20 2-ilo, (S)-5-metoxipentan-2-ilo, (R)-5-metoxipentan-2-ilo, 5-etoxipentan-2-ilo, (S)-5-etoxipentan-2-ilo, (R)-5-etoxipentan-2-ilo, 6-metoxihexan-2-ilo, (S)-6-metoxihexan-2-ilo, (R)-6-metoxihexan-2-ilo, 6-etoxihexan-2-ilo, (S)-6-

etoxihexan-2-ilo y (R)-6-etoxihexan-2-ilo;

o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, la divulgación presenta un compuesto representado por la Fórmula (II-i)



en el que A es un sistema de anillos opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en fenol-4-ilo y 1H-indol-3-ilo;

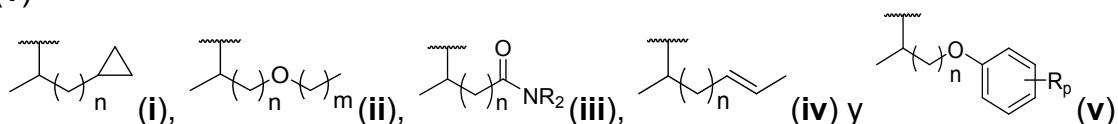
q es un número entero de 0 a 4;

r es 0 o 1;

W y V son cada uno, de manera independiente, un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, halo, alquilo C₁₋₄ halosustituido, alquenilo C₁₋₄, alquinilo C₁₋₄, cicloalquilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₄, ciano, amino, C(O)R_{11a}, -S(O)₀₋₂R_{11a}, -C(O)OR_{11a} y -C(O)NR_{11a}R_{11b}, en los que R_{11a} y R_{11b} se seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄; y

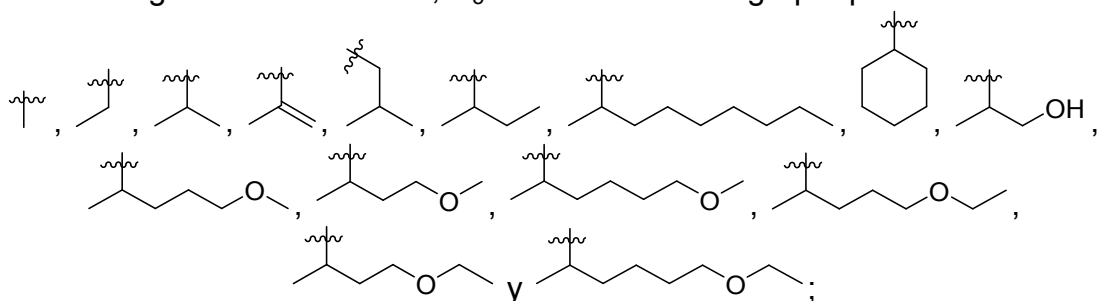
R₅ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, prop-1-en-2-ilo, ciclohexilo, ciclopropilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo, oxetan-2-ilo, oxetan-3-ilo, benzhidrilo, tetrahydro-2H-piran-2-ilo, tetrahydro-2H-piran-3-ilo, fenilo, tetrahydrofuran-3-ilo, bencilo, (4-pentilfenil)(fenil)metilo y 1-(1-(2-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecan-14-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etilo, en los que el alquilo C₁₋₁₀, prop-1-en-2-ilo, ciclohexilo, ciclopropilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo, oxetan-2-

ilo, oxetan-3-ilo, benzhidrilo, tetrahidro-2H-piran-2-ilo, tetrahidro-2H-piran-3-ilo, fenilo, tetrahidrofuran-3-ilo, bencilo, (4-pentilfenil)(fenil)metilo o 1-(1-(2-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecan-14-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etilo está
 5 opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ halosustituido o R₅ se selecciona del grupo que consiste en (i), (ii), (iii), (iv) y (v)



en los que n es un número entero de 1 a 6, m es un número entero de 0
 10 a 6, p es un número entero de 0 a 5 y cada R se selecciona, de manera independiente, del grupo que consiste en ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alqueno C₁₋₄, alquino C₁₋₄, cicloalquilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₄, halo, alquilo C₁₋₄ halosustituido, alcoxi C₁₋₄ halosustituido, amino, -C(O)R_{12a}, -S(O)₀₋₂R_{12a}, -C(O)OR_{12a} y -C(O)NR_{12a}R_{12b} y en los que R_{12a} y R_{12b} se seleccionan cada uno, de manera
 15 independiente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

en algunas realizaciones, R₅ se selecciona del grupo que consiste en:



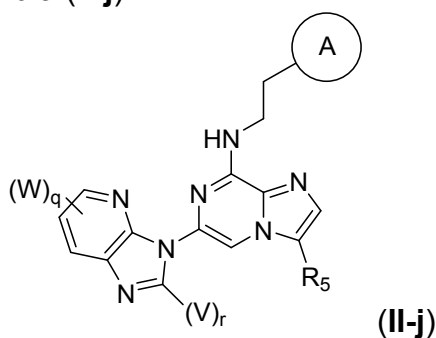
20 en algunas realizaciones, R₅ es (ii);

en algunas realizaciones, R₅ se selecciona del grupo que consiste en 4-metoxibutan-2-ilo, (S)-4-metoxibutan-2-ilo, (R)-4-metoxibutan-2-ilo, 4-

etoxibutan-2-ilo, (S)-4-etoxibutan-2-ilo, (R)-4-etoxibutan-2-ilo, 5-metoxipentan-2-ilo, (S)-5-metoxipentan-2-ilo, (R)-5-metoxipentan-2-ilo, 5-etoxipentan-2-ilo, (S)-5-etoxipentan-2-ilo, (R)-5-etoxipentan-2-ilo, 6-metoxihexan-2-ilo, (S)-6-metoxihexan-2-ilo, (R)-6-metoxihexan-2-ilo, 6-etoxihexan-2-ilo, (S)-6-etoxihexan-2-ilo y (R)-6-etoxihexan-2-ilo;

o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, la divulgación presenta un compuesto representado por la Fórmula (II-j)



en el que A es un sistema de anillos opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en fenol-4-ilo y 1H-indol-3-ilo;

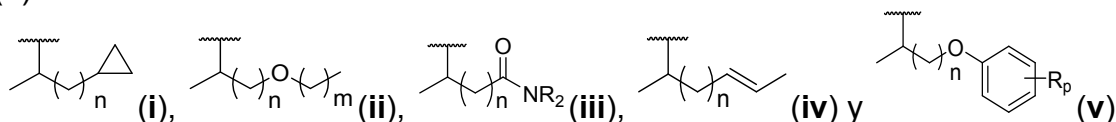
q es un número entero de 0 a 4;

r es 0 o 1;

W y V son cada uno, de manera independiente, un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, halo, alquilo C₁₋₄ halosustituido, alquenilo C₁₋₄, alquinilo C₁₋₄, cicloalquilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₄, ciano, amino, C(O)R_{11a}, -S(O)₀₋₂R_{11a}, -C(O)OR_{11a} y -C(O)NR_{11a}R_{11b}, en los que R_{11a} y R_{11b} se seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄; y

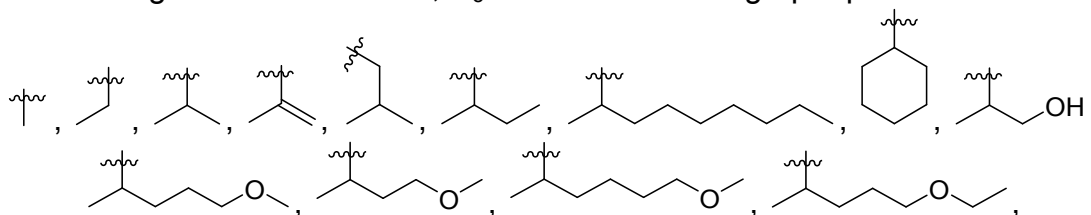
R₅ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, prop-1-en-2-ilo, ciclohexilo, ciclopropilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo, oxetan-2-ilo, oxetan-3-ilo,

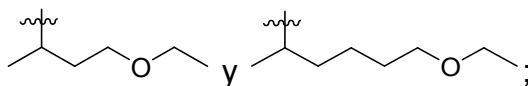
benzhidrilo, tetrahidro-2H-piran-2-ilo, tetrahidro-2H-piran-3-ilo, fenilo, tetrahidrofuran-3-ilo, bencilo, (4-pentilfenil)(fenil)metilo y 1-(1-(2-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecan-14-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etilo, en los que el alquilo C₁₋₁₀, prop-1-en-2-ilo, ciclohexilo, ciclopropilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo, oxetan-2-ilo, oxetan-3-ilo, benzhidrilo, tetrahidro-2H-piran-2-ilo, tetrahidro-2H-piran-3-ilo, fenilo, tetrahidrofuran-3-ilo, bencilo, (4-pentilfenil)(fenil)metilo o 1-(1-(2-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecan-14-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ halosustituido o R₅ se selecciona del grupo que consiste en (i), (ii), (iii), (iv) y (v)



15 en los que n es un número entero de 1 a 6, m es un número entero de 0 a 6, p es un número entero de 0 a 5 y cada R se selecciona, de manera independiente, del grupo que consiste en ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alqueno C₁₋₄, alquino C₁₋₄, cicloalquilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₄, halo, alquilo C₁₋₄ halosustituido, alcoxi C₁₋₄ halosustituido, amino, -C(O)R_{12a}, -S(O)₀₋₂R_{12a}, -C(O)OR_{12a} y -C(O)NR_{12a}R_{12b} y en los que R_{12a} y R_{12b} se seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

20 en algunas realizaciones, R_5 se selecciona del grupo que consiste en:



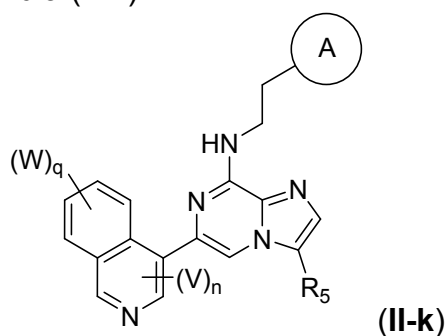


en algunas realizaciones, R_5 es (ii);

en algunas realizaciones, R_5 se selecciona del grupo que consiste en 4-metoxibutan-2-ilo, (S)-4-metoxibutan-2-ilo, (R)-4-metoxibutan-2-ilo, 4-etoxibutan-2-ilo, (S)-4-etoxibutan-2-ilo, (R)-4-etoxibutan-2-ilo, 5-metoxipentan-2-ilo, (S)-5-metoxipentan-2-ilo, (R)-5-metoxipentan-2-ilo, 5-etoxipentan-2-ilo, (S)-5-etoxipentan-2-ilo, (R)-5-etoxipentan-2-ilo, 6-metoxihexan-2-ilo, (S)-6-metoxihexan-2-ilo, (R)-6-metoxihexan-2-ilo, 6-etoxihexan-2-ilo, (S)-6-etoxihexan-2-ilo y (R)-6-etoxihexan-2-ilo;

o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, la divulgación presenta un compuesto representado por la Fórmula (II-k)



en el que A es un sistema de anillos opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en fenol-4-ilo y 1H-indol-3-ilo;

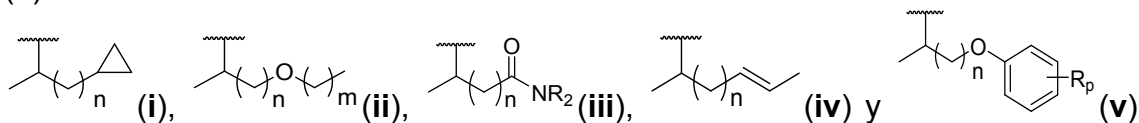
q es un número entero de 0 a 4;

r es 0 o 1;

W y V son cada uno, de manera independiente, un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , halo, alquilo C_{1-4} halosustituido, alquenilo C_{1-4} , alquinilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-4} , ciano,

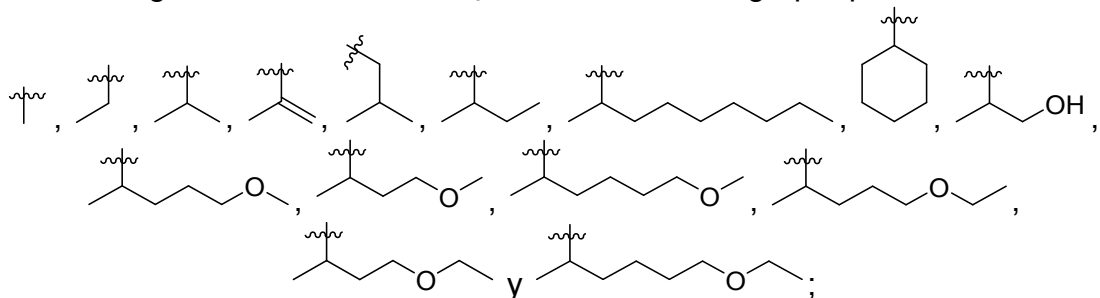
amino, $C(O)R_{11a}$, $-S(O)_{0-2}R_{11a}$, $-C(O)OR_{11a}$ y $-C(O)NR_{11a}R_{11b}$, en los que R_{11a} y R_{11b} se seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; y

R_5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-10} , prop-1-en-2-ilo, ciclohexilo, ciclopropilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo, oxetan-2-ilo, oxetan-3-ilo, benzhidrilo, tetrahidro-2H-piran-2-ilo, tetrahidro-2H-piran-3-ilo, fenilo, tetrahidrofuran-3-ilo, bencilo, (4-pentilfenil)(fenil)metilo y 1-(1-(2-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecan-14-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etilo, en los que el alquilo C_{1-10} , prop-1-en-2-ilo, ciclohexilo, ciclopropilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo, oxetan-2-ilo, oxetan-3-ilo, benzhidrilo, tetrahidro-2H-piran-2-ilo, tetrahidro-2H-piran-3-ilo, fenilo, tetrahidrofuran-3-ilo, bencilo, (4-pentilfenil)(fenil)metilo o 1-(1-(2-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecan-14-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} halosustituido o R_5 se selecciona del grupo que consiste en (i), (ii), (iii), (iv) y (v)



en los que n es un número entero de 1 a 6, m es un número entero de 0 a 6, p es un número entero de 0 a 5 y cada R se selecciona, de manera independiente, del grupo que consiste en ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{1-4} , alquino C_{1-4} , cicloalquilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-4} , halo, alquilo C_{1-4} halosustituido, alcoxi C_{1-4} halosustituido, amino, $-C(O)R_{12a}$, $-S(O)_{0-2}R_{12a}$, $-C(O)OR_{12a}$ y $-C(O)NR_{12a}R_{12b}$ y en los que R_{12a} y R_{12b} se seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

en algunas realizaciones, R_5 se selecciona del grupo que consiste en:



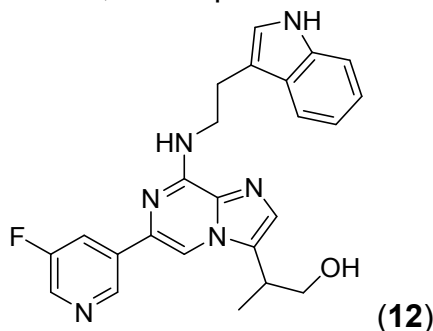
5 en algunas realizaciones, R_5 es (ii);

en algunas realizaciones, R_5 se selecciona del grupo que consiste en 4-metoxibutan-2-ilo, (S)-4-metoxibutan-2-ilo, (R)-4-metoxibutan-2-ilo, 4-etoxibutan-2-ilo, (S)-4-etoxibutan-2-ilo, (R)-4-etoxibutan-2-ilo, 5-metoxipentan-2-ilo, (S)-5-metoxipentan-2-ilo, (R)-5-metoxipentan-2-ilo, 5-etoxipentan-2-ilo, (S)-5-etoxipentan-2-ilo, (R)-5-etoxipentan-2-ilo, 6-metoxihexan-2-ilo, (S)-6-metoxihexan-2-ilo, (R)-6-metoxihexan-2-ilo, 6-etoxihexan-2-ilo, (S)-6-etoxihexan-2-ilo y (R)-6-etoxihexan-2-ilo;

10

o una sal del mismo.

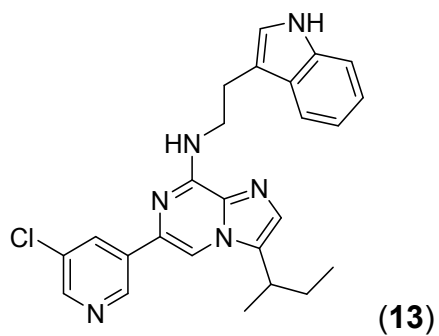
En algunas realizaciones, el compuesto es el compuesto (12)



15

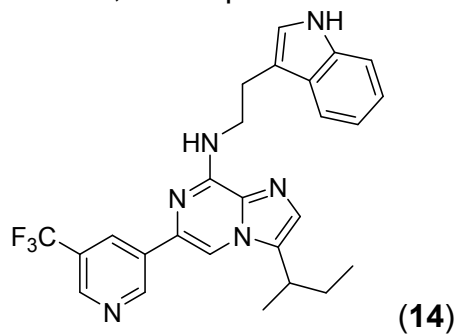
o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto es el compuesto (13)



o una sal del mismo.

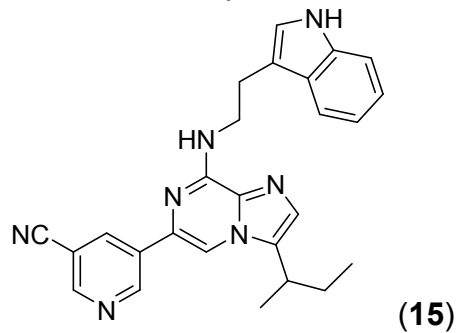
En algunas realizaciones, el compuesto es el compuesto **(14)**



5

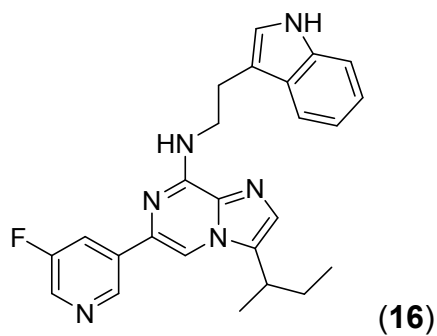
o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto es el compuesto **(15)**



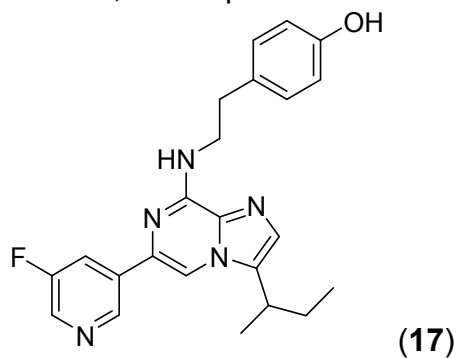
o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto es el compuesto **(16)**



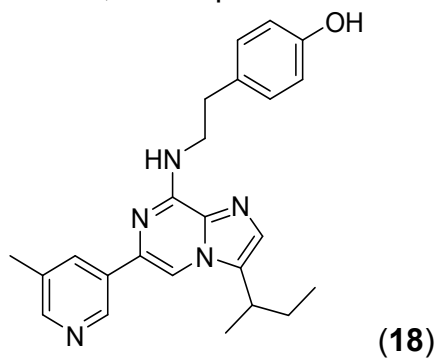
o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto es el compuesto (17)



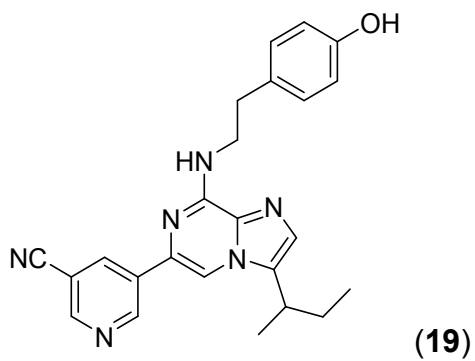
5 o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto es el compuesto (18)



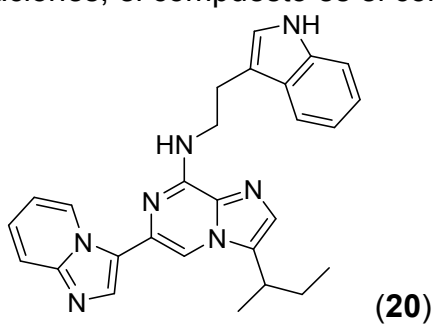
o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto es el compuesto (19)



o una sal del mismo.

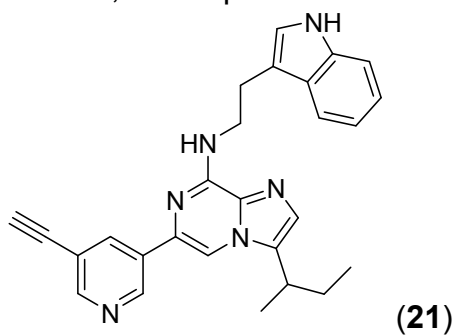
En algunas realizaciones, el compuesto es el compuesto **(20)**



5

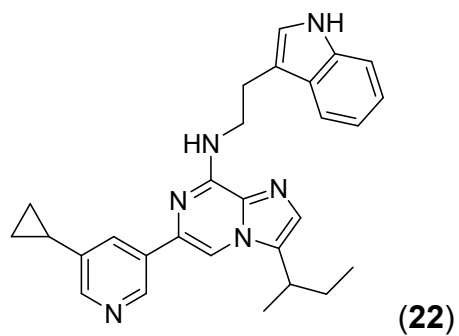
o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto es el compuesto **(21)**



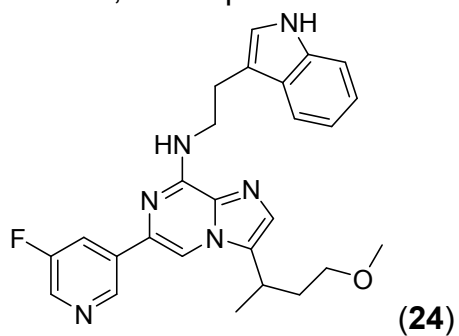
o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto es el compuesto **(22)**



o una sal del mismo.

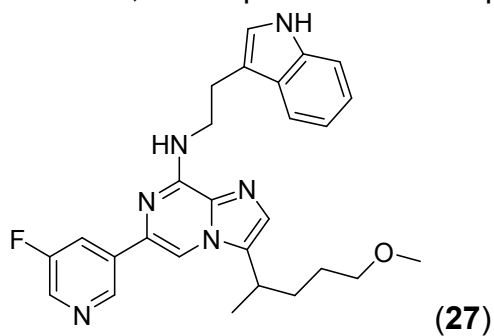
En algunas realizaciones, el compuesto es el compuesto **(24)**



5

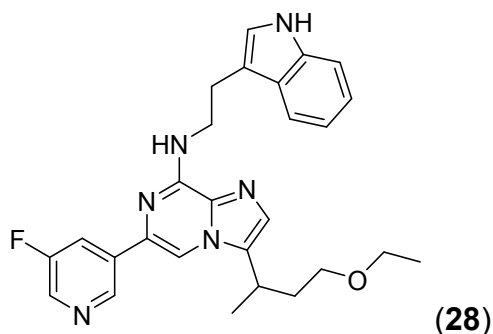
o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto es el compuesto **(27)**



o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto es el compuesto **(28)**



o una sal del mismo.

En otro aspecto, la divulgación presenta un método de producción de una población expandida de células madre hematopoyéticas *ex vivo*,
5 incluyendo el método poner en contacto una población de células madre hematopoyéticas con el compuesto de uno cualquiera de los aspectos o las realizaciones anteriores en una cantidad suficiente para producir una población expandida de células madre hematopoyéticas.

En otro aspecto, la divulgación presenta un método de enriquecimiento
10 de una población de células con células madre hematopoyéticas *ex vivo*, incluyendo el método poner en contacto una población de células madre hematopoyéticas con el compuesto de uno cualquiera de los aspectos o las realizaciones anteriores en una cantidad suficiente para producir una población de células enriquecidas con células madre hematopoyéticas.

15 En otro aspecto, la divulgación presenta un método de mantenimiento del potencial funcional de las células madre hematopoyéticas de una población de células madre hematopoyéticas *ex vivo* durante dos o más días, incluyendo el método poner en contacto una primera población de células madre hematopoyéticas con el compuesto de uno cualquiera de los aspectos o las
20 realizaciones anteriores, en el que la primera población de células madre hematopoyéticas presenta un potencial funcional de células madre

hematopoyéticas después de dos o más días que es mayor que el de una población de control de células madre hematopoyéticas cultivadas en las mismas condiciones y durante el mismo tiempo que la primera población de células madre hematopoyéticas, pero no en contacto con el compuesto.

- 5 En algunas realizaciones, la primera población de células madre hematopoyéticas presenta un potencial funcional de células madre hematopoyéticas después de tres o más días (por ejemplo, tres días, diez días, treinta días, sesenta días o más) de cultivo que es mayor que el de la población de control de células madre hematopoyéticas.
- 10 En algunas realizaciones, las células madre hematopoyéticas son células de mamíferos, tales como células humanas. En algunas realizaciones, las células humanas son células CD34+, tales como las células CD34+ son células CD34+, CD34+CD38-, CD34+CD38-CD90+, CD34+CD38-CD90+CD45RA-, CD34+CD38-CD90+CD45RA-CD49F+ o
- 15 CD34+CD90+CD45RA-.

En algunas realizaciones, las células madre hematopoyéticas son células madre hematopoyéticas CD34+. En algunas realizaciones, las células madre hematopoyéticas son células madre hematopoyéticas CD90+. En algunas realizaciones, las células madre hematopoyéticas son células madre hematopoyéticas CD45RA-. En algunas realizaciones, las células madre hematopoyéticas son células madre hematopoyéticas CD34+CD90+. En algunas realizaciones, las células madre hematopoyéticas son células madre hematopoyéticas CD34+CD45RA-. En algunas realizaciones, las células madre hematopoyéticas son células madre hematopoyéticas CD90+CD45RA-. En

20

25 algunas realizaciones, las células madre hematopoyéticas son células madre

hematopoyéticas CD34+CD90+CD45RA-.

En algunas realizaciones, las células madre hematopoyéticas se obtienen a partir de sangre del cordón umbilical humano, sangre periférica humana movilizada o médula ósea humana. Las células madre
5 hematopoyéticas se pueden aislar de nuevo, por ejemplo, del ser humano o se pueden haber crioconservado previamente.

En algunas realizaciones, las células madre hematopoyéticas o la descendencia de las mismas mantienen el potencial funcional de las células madre hematopoyéticas después de dos o más días tras el trasplante de las
10 células madre hematopoyéticas en un sujeto humano.

En algunas realizaciones, las células madre hematopoyéticas o la descendencia de las mismas son capaces de localizar el tejido hematopoyético y restablecer la hematopoyesis tras el trasplante de las células madre hematopoyéticas en un sujeto humano.

En algunas realizaciones, tras el trasplante en un sujeto humano, las
15 células madre hematopoyéticas dan origen a una población de células seleccionadas del grupo que consiste en megacariocitos, trombocitos, plaquetas, eritrocitos, mastocitos, mioblastos, basófilos, neutrófilos, eosinófilos, microglías, granulocitos, monocitos, osteoclastos, células que presentan
20 antígeno, macrófagos, células dendríticas, linfocitos citolíticos naturales, linfocitos T y linfocitos B.

En otro aspecto, la divulgación presenta un método de tratamiento de un paciente (por ejemplo, un paciente humano) que padece un trastorno de las células madre, incluyendo el método administrar al paciente una población de
25 células madre hematopoyéticas, en el que las células madre hematopoyéticas

se produjeron al poner en contacto las células madre hematopoyéticas o los descendientes de las mismas con un compuesto de cualquiera de los aspectos o las realizaciones anteriores.

En otro aspecto, la divulgación presenta un método de preparación de una población expandida de células madre hematopoyéticas para el trasplante en un paciente (por ejemplo, un paciente humano) que padece un trastorno de las células madre, incluyendo el método poner en contacto una primera población de células madre hematopoyéticas con un compuesto de cualquiera de los aspectos o las realizaciones anteriores durante un tiempo suficiente para producir la población expandida de células madre hematopoyéticas.

En otro aspecto, la divulgación presenta un método de tratamiento de un paciente (por ejemplo, un paciente humano) que padece un trastorno de las células madre, incluyendo el método:

- a. preparar una población expandida de células madre hematopoyéticas al poner en contacto una primera población de células madre hematopoyéticas con un compuesto de cualquiera de los aspectos o las realizaciones anteriores; y
- b. administrar la población expandida de células madre hematopoyéticas al paciente.

En otro aspecto más, se proporciona en el presente documento un método de tratamiento de un trastorno de las células madre en un paciente (por ejemplo, un paciente humano) que lo necesita, que comprende administrar una población expandida de células madre hematopoyéticas al paciente, en el que la población expandida de células madre hematopoyéticas se prepara mediante el contacto de una primera población de células madre hematopoyéticas con un

compuesto de cualquiera de los aspectos o las realizaciones anteriores durante un tiempo suficiente para producir la población expandida de células madre hematopoyéticas.

En algunas realizaciones, el trastorno de las células madre es una
5 hemoglobinopatía.

En algunas realizaciones, el trastorno de las células madre se selecciona del grupo que consiste en anemia de células falciformes, talasemia, anemia de Fanconi y síndrome de Wiskott-Aldrich.

En algunas realizaciones, el trastorno de las células madre es anemia de
10 Fanconi.

En algunas realizaciones, el trastorno de las células madre es un trastorno mielodisplásico.

En algunas realizaciones, el trastorno de las células madre es un trastorno de inmunodeficiencia, tal como una inmunodeficiencia congénita o
15 una inmunodeficiencia adquirida. La inmunodeficiencia adquirida puede ser, por ejemplo, virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).

En algunas realizaciones, el trastorno de las células madre es un trastorno metabólico, tal como una tesaurismosis de glucógeno, una
20 mucopolisacaridosis, una enfermedad de Gaucher, una enfermedad de Hurlers, una esfingolipidosis o leucodistrofia metacromática.

En algunas realizaciones, el trastorno de las células madre es un cáncer, tal como un cáncer hematológico. El cáncer puede ser, por ejemplo, leucemia, linfoma, mieloma múltiple o neuroblastoma. En algunas realizaciones, el cáncer
25 es leucemia mielógena aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena

crónica, leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple, linfoma de linfocitos B grandes difusos o linfoma no hodgkiniano.

En algunas realizaciones, el trastorno de las células madre es un trastorno seleccionado del grupo que consiste en deficiencia de adenosina desaminasa e inmunodeficiencia combinada grave, síndrome de hiperinmunoglobulina M, enfermedad de Chediak-Higashi, linfocitosis hereditaria, osteopetrosis, osteogénesis imperfecta, tesarismosis, talasemia mayor, esclerosis sistémica, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple y artritis reumatoide juvenil.

En algunas realizaciones, el trastorno de las células madre es un trastorno autoinmunitario. Por ejemplo, el trastorno de las células madre puede ser esclerosis múltiple, lupus sistémico humano, artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria, tratamiento de psoriasis, diabetes *mellitus* de tipo 1, encefalomiелitis diseminada aguda, enfermedad de Addison, alopecia universal, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos de antifosfolípidos, anemia aplásica, anemia hemolítica autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad autoinmunitaria del oído interno, síndrome linfoproliferativo autoinmunitario, ooforitis autoinmunitaria, enfermedad de Balo, enfermedad de Behcet, pénfigo ampolloso, cardiomiopatía, enfermedad de Chagas, síndrome disfuncional inmunitario de fatiga crónica, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, enfermedad de Crohn, pénfigo cicatricial, dermatitis herpetiforme por celiaquía, enfermedad de aglutinina fría, síndrome de CREST, enfermedad de Degos, lupus discoide, disautonomía, endometriosis, crioglobulinemia mixta esencial, fibromiositis por fibromialgia, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Grave, síndrome de Guillain-Barre,

tiroiditis de Hashimoto, hidradenitis supurativa, enfermedad equimótica
trombocitopénica idiopática y/o aguda, fibrosis pulmonar idiopática, neuropatía
de IgA, cistitis intersticial, artritis juvenil, enfermedad de Kawasaki, liquen plano,
enfermedad de Lyme, enfermedad de Menière, enfermedad del tejido conectivo
5 mixta, miastenia grave, neuromiotonía, síndrome de mioclonía opsoclona,
neuritis óptica, tiroiditis de Ord, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, policondritis,
polimiositis y dermatomiositis, cirrosis biliar primaria, poliarteritis nodosa,
síndromes poliglandulares, polimialgia reumática, agammaglobulinemia
primaria, fenómeno de Raynaud, síndrome de Reiter, fiebre reumática,
10 sarcoidosis, esclerodermia, síndrome de Sjögren, síndrome de la persona
rígida, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, colitis ulcerosa, uveítis,
vasculitis, vitiligo, vulvodinia o granulomatosis de Wegener.

En algunas realizaciones, el trastorno de las células madre es un
trastorno neurológico, tal como enfermedad de Parkinson, enfermedad de
15 Alzheimer, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de
Huntington, deterioro cognitivo leve, amiloidosis, demencia relacionada con el
sida, encefalitis, ACV, traumatismo craneoencefálico, epilepsia, trastornos del
estado de ánimo o demencia.

En otro aspecto, se proporciona en el presente documento un método de
20 producción de microglías en el sistema nervioso central de un paciente (por
ejemplo, un paciente humano) que lo necesita, que comprende administrar una
población expandida de células madre hematopoyéticas al paciente, en el que
la población expandida de células madre hematopoyéticas se prepara mediante
el contacto de una primera población de células madre hematopoyéticas con un
25 compuesto de cualquiera de los aspectos o las realizaciones anteriores durante

un tiempo suficiente para producir la población expandida de células madre hematopoyéticas y en el que la administración de la población expandida de células madre hematopoyéticas da como resultado la formación de microglías en el sistema nervioso central del paciente.

5 En otro aspecto, la divulgación presenta una composición que comprende una población de células madre hematopoyéticas, en la que las células madre hematopoyéticas o las progenitoras de las mismas se han puesto en contacto con el compuesto de uno cualquiera de los aspectos o las realizaciones anteriores, expandiendo de este modo las células madre
10 hematopoyéticas o las progenitoras de las mismas.

 En otro aspecto, la divulgación presenta un kit que incluye el compuesto de uno cualquiera de los aspectos o las realizaciones anteriores y un prospecto de envase, en el que el prospecto de envase instruye a un usuario del kit a poner en contacto una población de células madre hematopoyéticas con el
15 compuesto durante un tiempo suficiente para producir una población expandida de células madre hematopoyéticas.

 En otro aspecto, la divulgación presenta un kit que incluye el compuesto de uno cualquiera de los aspectos o las realizaciones anteriores y un prospecto de envase, en el que el prospecto de envase instruye a un usuario del kit a
20 poner en contacto una población de células que incluye células madre hematopoyéticas con el compuesto durante un tiempo suficiente para producir una población de células enriquecidas con células madre hematopoyéticas.

 En otro aspecto, la divulgación presenta un kit que incluye el compuesto de uno cualquiera de los aspectos o las realizaciones anteriores y un prospecto
25 de envase, en el que el prospecto de envase instruye a un usuario del kit a

poner en contacto una población de células madre hematopoyéticas con el compuesto durante un tiempo suficiente para mantener el potencial funcional de las células madre hematopoyéticas de la población de células madre hematopoyéticas *ex vivo* durante dos o más días.

- 5 En algunas realizaciones, el kit incluye, además, una población de células que incluye células madre hematopoyéticas.

En otro aspecto, la divulgación presenta un compuesto de cualquiera de los aspectos o las realizaciones anteriores para su uso en la producción de una población expandida de células madre hematopoyéticas *ex vivo*.

- 10 En otro aspecto, la divulgación presenta un compuesto de cualquiera de los aspectos o las realizaciones anteriores para su uso en el enriquecimiento de una población de células con células madre hematopoyéticas *ex vivo*.

- En otro aspecto, la divulgación presenta un compuesto de cualquiera de los aspectos o las realizaciones anteriores para su uso en el mantenimiento del potencial funcional de células madre hematopoyéticas de una población de células madre hematopoyéticas *ex vivo* durante dos o más días.
- 15

En otro aspecto, la divulgación presenta el uso de un compuesto de cualquiera de los aspectos o las realizaciones anteriores en la producción de una población expandida de células madre hematopoyéticas *ex vivo*.

- 20 En otro aspecto, la divulgación presenta el uso de un compuesto de cualquiera de los aspectos o las realizaciones anteriores en el enriquecimiento de una población de células con células madre hematopoyéticas *ex vivo*.

- En otro aspecto, la divulgación presenta el uso de un compuesto de cualquiera de los aspectos o las realizaciones anteriores en el mantenimiento del potencial funcional de células madre hematopoyéticas de una población de
- 25

células madre hematopoyéticas *ex vivo* durante dos o más días.

En otro aspecto, la divulgación presenta una composición para su uso en el tratamiento de un paciente humano que padece un trastorno, comprendiendo dicha composición una población de células madre hematopoyéticas, en la que
5 dichas células madre hematopoyéticas se produjeron mediante el contacto de dichas células madre hematopoyéticas o las progenitoras de las mismas con un compuesto de cualquiera de los aspectos o las realizaciones anteriores.

En otro aspecto, la divulgación presenta una composición para su uso en el tratamiento de un paciente humano que padece un trastorno, comprendiendo
10 dicha composición una población expandida de células madre hematopoyéticas preparadas mediante el contacto de una primera población de células madre hematopoyéticas con un compuesto de cualquiera de los aspectos o las realizaciones anteriores durante un tiempo suficiente para producir dicha población expandida de células madre hematopoyéticas.

15 En otro aspecto, la divulgación presenta el uso de un compuesto de cualquiera de los aspectos o las realizaciones anteriores en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un paciente humano que padece un trastorno.

En algunas realizaciones, el trastorno se selecciona de
20 hemoglobinopatía, anemia de células falciformes, talasemia, anemia de Fanconi, síndrome de Wiskott-Aldrich, un trastorno mielodisplásico, un trastorno de inmunodeficiencia, un trastorno metabólico, cáncer, deficiencia de adenosina desaminasa e inmunodeficiencia combinada grave, síndrome de hiperinmunoglobulina M, enfermedad de Chediak-Higashi, linfocitosis
25 hereditaria, osteopetrosis, osteogénesis imperfecta, tesarismosis, talasemia

mayor, esclerosis sistémica, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, artritis reumatoide juvenil, un trastorno autoinmunitario y un trastorno neurológico.

En algunas realizaciones, el trastorno de inmunodeficiencia es una
5 inmunodeficiencia congénita.

En algunas realizaciones, el trastorno de inmunodeficiencia es una inmunodeficiencia adquirida.

En algunas realizaciones, la inmunodeficiencia adquirida es un virus de inmunodeficiencia humana o un síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

10 En algunas realizaciones, el trastorno metabólico se selecciona del grupo que consiste en tesarismosis de glucógeno, mucopolisacaridosis, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Hurlers, esfingolipidosis o leucodistrofia metacromática.

En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer hematológico.

15 En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en leucemia, linfoma, mieloma múltiple y neuroblastoma.

En algunas realizaciones, el cáncer es leucemia mielógena aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple, linfoma de linfocitos B grandes difusos o linfoma no
20 hodgkiniano.

En algunas realizaciones, el trastorno autoinmunitario se selecciona del grupo que consiste en esclerosis múltiple, lupus sistémico humano, artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria, tratamiento de psoriasis, diabetes *mellitus* de tipo 1, encefalomiелitis diseminada aguda, enfermedad de
25 Addison, alopecia universal, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos

de antifosfolípidos, anemia aplásica, anemia hemolítica autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad autoinmunitaria del oído interno, síndrome linfoproliferativo autoinmunitario, ooforitis autoinmunitaria, enfermedad de Balo, enfermedad de Behcet, pénfigo ampolloso, 5 cardiomiopatía, enfermedad de Chagas, síndrome disfuncional inmunitario de fatiga crónica, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, enfermedad de Crohn, pénfigo cicatricial, dermatitis herpetiforme por celiaquía, enfermedad de aglutinina fría, síndrome de CREST, enfermedad de Degos, lupus discoide, disautonomía, endometriosis, crioglobulinemia mixta esencial, fibromiositis por 10 fibromialgia, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Grave, síndrome de Guillain-Barre, tiroiditis de Hashimoto, hidradenitis supurativa, enfermedad equimótica trombocitopénica idiopática y/o aguda, fibrosis pulmonar idiopática, neuropatía de IgA, cistitis intersticial, artritis juvenil, enfermedad de Kawasaki, liquen plano, enfermedad de Lyme, enfermedad de Menière, enfermedad del 15 tejido conectivo mixta, miastenia grave, neuromiotonía, síndrome de mioclonía opsoclona, neuritis óptica, tiroiditis de Ord, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, policondritis, polimiositis y dermatomiositis, cirrosis biliar primaria, poliarteritis nodosa, síndromes poliglandulares, polimialgia reumática, agammaglobulinemia primaria, fenómeno de Raynaud, síndrome de Reiter, 20 fiebre reumática, sarcoidosis, esclerodermia, síndrome de Sjögren, síndrome de la persona rígida, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, colitis ulcerosa, uveítis, vasculitis, vitiligo, vulvodinia y granulomatosis de Wegener.

En algunas realizaciones, el trastorno neurológico se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, 25 esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington,

deterioro cognitivo leve, amiloidosis, demencia relacionada con el sida, encefalitis, ACV, traumatismo craneoencefálico, epilepsia, trastornos del estado de ánimo y demencia.

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el comúnmente comprendido por un experto habitual en la materia a la que pertenece la presente divulgación. En la memoria descriptiva, las formas singulares también incluyen el plural, a menos que el contexto dictamine claramente otra cosa. Aunque los métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento se pueden usar en la práctica o los ensayos de la presente divulgación, los métodos y materiales apropiados se describen más adelante. Todas las publicaciones, solicitudes de patente, patentes y otras referencias mencionadas en el presente documento se incorporan por referencia. Las referencias citadas en el presente documento no se admiten en la técnica anterior de la invención reivindicada. En caso de conflicto, la presente memoria descriptiva, incluyendo definiciones, es la que regirá. Además, los materiales, métodos y ejemplos son solo ilustrativos y no pretenden ser limitantes. En caso de conflicto entre las estructuras químicas y los nombres de los de los compuestos desvelados en el presente documento, regirán las estructuras químicas.

Otras características y ventajas de la divulgación resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y las reivindicaciones.

Breve descripción de las figuras

La **FIG. 1** es un gráfico que demuestra el efecto del compuesto (**5**) y el compuesto (**16**) sobre la expresión impulsada por el receptor de hidrocarburos

de arilo de luciferasa en ausencia del agonista del receptor de hidrocarburos de arilo VAF347 en células HepG2 transitoriamente transfectadas *in vitro*. Los detalles experimentales para este experimento se presentan en el Ejemplo 3 más adelante.

5 La **FIG. 2** es un gráfico que demuestra el efecto del compuesto (5) y el compuesto (16) sobre la expresión impulsada por el receptor de hidrocarburos de arilo de luciferasa en presencia del agonista del receptor de hidrocarburos de arilo VAF347 en células HepG2 transitoriamente transfectadas *in vitro*. Los detalles experimentales para este experimento se presentan en el Ejemplo 3
10 más adelante.

 La **FIG. 3** es un gráfico que demuestra el efecto del compuesto (5) y el compuesto (16) sobre la cantidad de células CD34+ en una población de células madre hematopoyéticas durante el transcurso de un experimento de siete días. Los detalles experimentales para este experimento se presentan en
15 el Ejemplo 3 más adelante.

 La **FIG. 4** es un esquema que muestra el diseño de los experimentos, descrito en el Ejemplo 5 más adelante, que busca examinar la capacidad de las células madre hematopoyéticas de emigrar al tejido del sistema nervioso central y promover el injerto de células microgliales en el cerebro.

20 Las **FIG. 5A y 5B** son gráficos que muestran la capacidad de las células madre hematopoyéticas expandidas, *ex vivo*, en presencia del compuesto (16) de aumentar la frecuencia de células CD45+ en sangre periférica de ratones NSG y de promover el injerto de células microgliales en los cerebros de ratones NSG. Cada gráfico de barras muestra el valor medio obtenido después de la
25 examinación de n=8 ratones NSG.

Las **FIG. 6A y 6B** son gráficos que muestran la capacidad de las células madre hematopoyéticas expandidas, *ex vivo*, en presencia de compuesto (24) de aumentar la frecuencia de células CD45+ en sangre periférica de ratones NSG y de promover el injerto de células microgliales en los cerebros de ratones NSG. Cada gráfico de barras muestra el valor medio obtenido después de la
5 examinación de n=6-8 ratones NSG.

La **FIG. 7** expone un espectro de ^1H -RMN del compuesto (24) en DMSO-d6.

La **FIG. 8** expone un espectro de ^1H -RMN de un pico enantiomérico del
10 compuesto (24) aislado en DMSO-d6.

La **FIG. 9** expone un espectro de ^1H -RMN de un pico enantiomérico del compuesto (24) aislado en DMSO-d6.

La **FIG. 10** expone un espectro de ^1H -RMN del compuesto (27) en cloroformo-d.

La **FIG. 11** expone un espectro de ^1H -RMN del compuesto (28) en
15 cloroformo-d.

La **FIG. 12** es un gráfico que demuestra las capacidades de expansión de los antagonistas de AHR en términos de frecuencia de CD34+. Los detalles experimentales para este experimento se indican en el Ejemplo 9 más
20 adelante.

La **FIG. 13** es un gráfico que demuestra las capacidades de expansión de los antagonistas de AHR en términos de cantidad de CD34+. Los detalles experimentales para este experimento se indican en el Ejemplo 9 más adelante.

La **FIG. 14** es un gráfico que demuestra la actividad del antagonista de
25

AHR endógeno. Los detalles experimentales para este experimento se indican en el Ejemplo 9 más adelante.

La **FIG. 15** es un gráfico que demuestra la actividad del antagonista de AHR en presencia de VAF347. Los detalles experimentales para este experimento se indican en el Ejemplo 9 más adelante.

Descripción detallada

Las composiciones y los métodos descritos en el presente documento proporcionan herramientas para expandir células madre hematopoyéticas, por ejemplo, mediante el cultivo de células madre hematopoyéticas *ex vivo* en presencia de un antagonista del receptor de hidrocarburos de arilo representado por la Fórmula (I) o (II) descrito en el presente documento. En la actualidad, se ha descubierto que los antagonistas del receptor de hidrocarburos de arilo de la Fórmula (I) o (II) descritos en el presente documento son capaces de inducir la proliferación de las células madre hematopoyéticas, al tiempo que mantienen el potencial funcional de las células madre hematopoyéticas de las células resultantes. Como las células madre hematopoyéticas presentan la capacidad de diferenciarse en una multitud de tipos celulares dentro del linaje hematopoyético, los antagonistas del receptor de hidrocarburos de arilo descritos en el presente documento se pueden usar para amplificar una población de células madre hematopoyéticas antes del trasplante de las células madre hematopoyéticas a un paciente que lo necesita. Los pacientes de ejemplo que necesitan un trasplante de células madre hematopoyéticas son aquellos que padecen una hemoglobinopatía, inmunodeficiencia o enfermedad metabólica, tal como una de las diversas dolencias descritas en el presente documento.

A pesar de la promesa de la terapia de trasplante de células madre hematopoyéticas, los métodos de expansión de células madre hematopoyéticas *ex vivo* para producir cantidades suficientes para el trasplante han sido un desafío debido a la propensión de las células madre hematopoyéticas a diferenciarse después de la proliferación. Los antagonistas del receptor de hidrocarburos de arilo descritos en el presente documento representan una solución a esta dificultad de mucho tiempo, ya que los compuestos expuestos en el presente documento son capaces de inducir la expansión de células madre hematopoyéticas, al tiempo que conservan su capacidad de reconstitución de diversas poblaciones de células en la familia hematopoyética. Las composiciones descritas en el presente documento proporcionan, por lo tanto, herramientas útiles para la proliferación de células madre hematopoyéticas antes de la terapia de trasplante de células madre hematopoyéticas y, por tanto, constituyen métodos de tratamiento de una diversidad de afecciones hematopoyéticas, tales como anemia de células falciformes, talasemia, anemia de Fanconi, síndrome de Wiskott-Aldrich, inmunodeficiencia combinada grave por deficiencia de adenosina desaminasa, leucodistrofia metacromática, anemia de Diamond-Blackfan y síndrome de Schwachman-Diamond, infección por virus de inmunodeficiencia humana y síndrome de inmunodeficiencia adquirida, entre otros.

Definiciones

A continuación, se enumeran definiciones de diversos términos o expresiones usados en la presente solicitud. Estas definiciones se aplican a términos, ya que estos se usan a lo largo de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones, a menos que se limite de otro modo en instancias

específicas, ya sea de manera individual o como parte de un grupo más grande.

Tal como se usa en el presente documento, el término “aproximadamente” se refiere a un valor que está dentro del 10 % por encima o por debajo del valor que se está describiendo. Por ejemplo, la expresión
5 “aproximadamente 5 nM” indica un intervalo de 4,5 nM a 5,5 nM.

Tal como se usa en el presente documento, el término “donante” se refiere a un ser humano o animal del que se aíslan una o más células antes de la administración de las células o la descendencia de las mismas, en un
10 receptor. Las una o más células pueden ser, por ejemplo, una población de células madre hematopoyéticas.

Tal como se usa en el presente documento, el término “endógeno” describe una sustancia, tal como una molécula, una célula, un tejido o un órgano (por ejemplo, una célula madre hematopoyética o una célula de linaje
15 hematopoyético, tal como un megacariocito, un trombocito, una plaqueta, un eritrocito, un mastocito, un mioblasto, un basófilo, un neutrófilo, un eosinófilo, una célula microglial, un granulocito, un monocito, un osteoclasto, una célula que presenta antígeno, un macrófago, una célula dendrítica, un linfocito citolítico natural, un linfocito T o un linfocito B) que se halla de manera natural
20 en un organismo particular, tal como un paciente humano.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión “potencial de injerto” se usa para referirse a la capacidad de las células madre hematopoyéticas y progenitoras de repoblar un tejido, si tales células se hacen circular de manera natural o se proporcionan mediante trasplante. La expresión
25 comprende todos los eventos que rodean o conducen hasta el injerto, tales

como migración dirigida de las células al tejido y colonización de las células dentro del tejido de interés. La eficacia del injerto o la tasa del injerto se puede evaluar o cuantificar usando cualquier parámetro clínicamente aceptable tal como saben los expertos habituales en la materia y puede incluir, por ejemplo, evaluación de unidades de repoblación competitivas (CRU en inglés); incorporación o expresión de un marcador en uno o más tejidos en los que las células madre se han migrado de manera dirigida, se han colonizado o se han llegado a injertar; o mediante la evaluación de la evolución de un sujeto a través de un progreso de la enfermedad, la supervivencia de las células madre hematopoyéticas y progenitoras o la supervivencia de un receptor. El injerto también se puede determinar mediante la medición de los recuentos de glóbulos blancos en la sangre periférica durante un período postrasplante. El injerto también se puede evaluar mediante la medición de la recuperación de las células de la médula ósea mediante células donantes en una muestra aspirada de médula ósea.

Tal como se usa en el presente documento, el término “exógeno” describe una sustancia, tal como una molécula, una célula, un tejido o un órgano (por ejemplo, una célula madre hematopoyética o una célula de linaje hematopoyético, tal como un megacariocito, un trombocito, una plaqueta, un eritrocito, un mastocito, un mioblasto, un basófilo, un neutrófilo, un eosinófilo, una célula microglial, un granulocito, un monocito, un osteoclasto, una célula que presenta antígeno, un macrófago, una célula dendrítica, un linfocito citolítico natural, un linfocito T o un linfocito B) que no se halla de manera natural en un organismo particular, tal como un paciente humano. Las sustancias exógenas incluyen aquellas que se proporcionan a partir de una

fuerza externa a un organismo o a una materia cultivada extraída a partir del mismo.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión “cantidad en expansión” se refiere a una cantidad o concentración de un agente, tal como un antagonista del receptor de hidrocarburos de arilo descrito en el presente documento, suficiente para inducir la proliferación de una población de células CD34+ (por ejemplo, células CD34+CD90+), por ejemplo, de aproximadamente 1,1 veces a aproximadamente 1.000 veces o más (por ejemplo, aproximadamente 1,1 veces, 1,2 veces, 1,3 veces, 1,4 veces, 1,5 veces, 1,6 veces, 1,7 veces, 1,8 veces, 1,9 veces, 2 veces, 2,1 veces, 2,2 veces, 2,3 veces, 2,4 veces, 2,5 veces, 2,6 veces, 2,7 veces, 2,8 veces, 2,9 veces, 3 veces, 3,1 veces, 3,2 veces, 3,3 veces, 3,4 veces, 3,5 veces, 3,6 veces, 3,7 veces, 3,8 veces, 3,9 veces, 4 veces, 4,1 veces, 4,2 veces, 4,3 veces, 4,4 veces, 4,5 veces, 4,6 veces, 4,7 veces, 4,8 veces, 4,9 veces, 5 veces, 5,1 veces, 5,2 veces, 5,3 veces, 5,4 veces, 5,5 veces, 5,6 veces, 5,7 veces, 5,8 veces, 5,9 veces, 6 veces, 6,1 veces, 6,2 veces, 6,3 veces, 6,4 veces, 6,5 veces, 6,6 veces, 6,7 veces, 6,8 veces, 6,9 veces, 7 veces, 7,1 veces, 7,2 veces, 7,3 veces, 7,4 veces, 7,5 veces, 7,6 veces, 7,7 veces, 7,8 veces, 7,9 veces, 8 veces, 8,1 veces, 8,2 veces, 8,3 veces, 8,4 veces, 8,5 veces, 8,6 veces, 8,7 veces, 8,8 veces, 8,9 veces, 9 veces, 9,1 veces, 9,2 veces, 9,3 veces, 9,4 veces, 9,5 veces, 9,6 veces, 9,7 veces, 9,8 veces, 9,9 veces, 10 veces, 50 veces, 100 veces, 200 veces, 300 veces, 400 veces, 500 veces, 600 veces, 700 veces, 800 veces, 900 veces, 1.000 veces o más).

Tal como se usa en el presente documento, la expresión “células madre hematopoyéticas” (“HSC”) se refiere a glóbulos sanguíneos inmaduros que

tienen la capacidad de autorrenovarse y diferenciarse en glóbulos sanguíneos maduros que comprenden diversos linajes, incluyendo, pero sin limitación, granulocitos (por ejemplo, promielocitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos), eritrocitos (por ejemplo, reticulocitos, eritrocitos), trombocitos (por ejemplo, megacarioblastos, megacariocitos productores de plaquetas, plaquetas), monocitos (por ejemplo, monocitos, macrófagos), células dendríticas, microglías, osteoclastos y linfocitos (por ejemplo, células NK, linfocitos B y linfocitos T). Tales células pueden incluir células CD34+. Las células CD34+ son células inmaduras que expresan el marcador de superficie de células CD34. En los seres humanos, se cree que las células CD34+ incluyen una subpoblación de células con las propiedades de las células madre definidas anteriormente, mientras que, en los ratones, las HSC son CD34-. Además, las HSC también se refieren a HSC de repoblación a largo plazo (LT-HSC) y HSC de repoblación a corto plazo (ST-HSC). Las LT-HSC y ST-HSC están diferenciadas, en base al potencial funcional y la expresión del marcador de superficie celular. Por ejemplo, las HSC humanas son CD34+, CD38-, CD45RA-, CD90+, CD49F+ y lin- (negativas para los marcadores de linajes maduros, incluyendo CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD10, CD11B, CD19, CD20, CD56, CD235A). En los ratones, las LT-HSC de médula ósea son CD34-, SCA-1+, C-kit+, CD135-, Slamfl/CD150+, CD48- y lin- (negativas para marcadores de linajes maduros, incluyendo Ter119, CD11b, Gr1, CD3, CD4, CD8, B220, IL7ra), mientras que las ST-HSC son CD34+, SCA-1+, C-kit+, CD135-, Slamfl/CD150+ y lin- (negativas para marcadores de linajes maduros, incluyendo Ter119, CD11b, Gr1, CD3, CD4, CD8, B220, IL7ra). Además, las ST-HSC son menos quiescentes y más proliferativas que las LT-HSC en

condiciones homeostáticas. Sin embargo, las LT-HSC tienen mayor potencial de autorrenovación (es decir, estas sobreviven a lo largo de la etapa adulta y se pueden trasplantar en forma de serie a través de sucesivos receptores), mientras que las ST-HSC tienen una autorrenovación limitada (es decir, estas sobreviven solo durante un período de tiempo limitado y no poseen un potencial de trasplante en serie). Cualquiera de estas HSC se puede usar en los métodos descritos en el presente documento. Las ST-HSC son particularmente útiles porque estas son altamente proliferativas y, por tanto, pueden dar origen mucho más rápido a una descendencia diferenciada.

10 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "células progenitoras hematopoyéticas" incluyen células pluripotentes capaces de diferenciarse en varios tipos celulares del sistema hematopoyético, incluyendo, sin limitación, granulocitos, monocitos, eritrocitos, megacariocitos, linfocitos B y linfocitos T, entre otros. Las células progenitoras hematopoyéticas están comprometidas con el linaje de las células hematopoyéticas y, en general, no se autorrenuevan. Las células progenitoras hematopoyéticas se pueden identificar, por ejemplo, mediante patrones de expresión de antígenos de la superficie celular e incluyen células que tienen el siguiente inmunofenotipo: CD34+ o CD34+CD90-. Las células progenitoras hematopoyéticas incluyen

15 células madre hematopoyéticas a corto plazo, células progenitoras multipotentes, células progenitoras mielógenas comunes, células progenitoras de granulocitos-monocitos y células progenitoras de megacariocitos-eritrocitos. La presencia de células progenitoras hematopoyéticas se puede determinar de manera funcional, por ejemplo, mediante la detección de las células de las

20 unidades formadoras de colonias, por ejemplo, en pruebas de metilcelulosa

completa o, de manera fenotípica, a través de la detección de marcadores de superficie celular usando citometría de flujo y pruebas de clasificación celular descritas en el presente documento y conocidas en la técnica.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión “potencial funcional de las células madre hematopoyéticas” se refiere a las propiedades funcionales de las células madre hematopoyéticas que incluyen 1) multipotencia (que se refiere a la capacidad de diferenciarse en múltiples linajes de sangre diferentes, incluyendo, pero sin limitación, granulocitos (por ejemplo, promielocitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos), eritrocitos (por ejemplo, reticulocitos, eritrocitos), trombocitos (por ejemplo, megacarioblastos, megacariocitos productores de plaquetas, plaquetas), monocitos (por ejemplo, monocitos, macrófagos), células dendríticas, microglías, osteoclastos y linfocitos (por ejemplo, células NK, linfocitos B y linfocitos T), 2) autorrenovación (que se refiere a la capacidad de las células madre hematopoyéticas de dar lugar a células hijas que tienen un potencial equivalente como la célula madre y, además, que esta capacidad se puede producir repetidamente a lo largo de toda la vida de un individuo sin agotamiento) y 3) la capacidad de las células madre hematopoyéticas o la descendencia de las mismas de reintroducirse en un receptor de trasplante tras lo que estas migran de manera dirigida al nicho de células madre hematopoyéticas y reestablecen la hematopoyesis productiva y sostenida.

Tal como se usa en el presente documento, los pacientes que “necesitan” un trasplante de células madre hematopoyéticas incluyen pacientes que presentan un defecto o deficiencia en uno o más tipos de glóbulos sanguíneos, así como pacientes que tienen un trastorno de las células madre.

Las células madre hematopoyéticas presentan, en general, 1) multipotencia y, por tanto, pueden diferenciarse en múltiples linajes de sangre diferentes, incluyendo, pero sin limitación, granulocitos (por ejemplo, promielocitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos), eritrocitos (por ejemplo, reticulocitos, eritrocitos), trombocitos (por ejemplo, megacarioblastos, megacariocitos productores de plaquetas, plaquetas), monocitos (por ejemplo, monocitos, macrófagos), células dendríticas, microglías, osteoclastos y linfocitos (por ejemplo, células NK, linfocitos B y linfocitos T), 2) autorrenovación y, por tanto, pueden dar origen a células hijas que tienen un potencial equivalente a la célula madre y 3) la capacidad de reintroducirse en un receptor de trasplante tras lo que estas migran de manera dirigida al nicho de las células madre hematopoyéticas y reestablecen la hematopoyesis productiva y sostenida. Las células madre hematopoyéticas se pueden administrar, por tanto, a un paciente con defecto o deficiente en uno o más tipos celulares del linaje hematopoyético con el fin de reconstituir la población defectuosa o deficiente de células *in vivo*. Por ejemplo, el paciente puede estar padeciendo cáncer y la deficiencia puede estar causada por la administración de un agente quimioterapéutico u otro medicamento que agota, ya sea selectiva o no específicamente, la población de células cancerosas. De manera adicional o como alternativa, el paciente puede estar padeciendo una hemoglobinopatía no maligna, tal como anemia de células falciformes, talasemia, anemia de Fanconi y síndrome de Wiskott-Aldrich. El sujeto puede ser uno que padece inmunodeficiencia combinada grave de adenosina desaminasa (ADA SCID), VIH/sida, leucodistrofia metacromática, anemia de Diamond-Blackfan y síndrome de Schwachman-Diamond. El sujeto puede tener o puede estar afectado por un trastorno

sanguíneo heredado (por ejemplo, anemia de células falciformes) o un trastorno autoinmunitario. De manera adicional o como alternativa, el sujeto puede tener o estar afectado por una neoplasia maligna, tal como una neoplasia maligna seleccionada del grupo que consiste en cánceres hematológicos (por ejemplo, leucemia, linfoma, mieloma múltiple o síndrome mielodisplásico) y neuroblastoma. En algunas realizaciones, el sujeto tiene o está afectado de otro modo por un trastorno metabólico. Por ejemplo, el sujeto puede padecer o estar afectado de otro modo por un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en tesarismosis de glucógeno, mucopolisacaridosis, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Hurlers, esfingolipidosis, leucodistrofia metacromática o cualquier otra enfermedad o trastorno que se puede beneficiar de los tratamientos y terapias desvelados en el presente documento y que incluyen, sin limitación, inmunodeficiencia combinada grave, síndrome de Wiskott-Aldrich, síndrome de hiperinmunoglobulina M (IgM), enfermedad de Chediak-Higashi, linfocitosis hereditaria, osteopetrosis, osteogénesis imperfecta, tesarismosis, talasemia mayor, enfermedad de células falciformes, esclerosis sistémica, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, artritis reumatoide juvenil y aquellas enfermedades o trastornos descritos en "Bone Marrow Transplantation for Non-Malignant Disease", ASH Education Book, 1:319-338 (2000), cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad ya que pertenece a dolencias que se pueden someter a tratamiento mediante la administración de terapia de trasplante de células madre hematopoyéticas. De manera adicional o como alternativa, un paciente que "necesita" un trasplante de células madre hematopoyéticas puede ser uno

que está padeciendo o no una de las dolencias anteriores, pero, no obstante, presenta un nivel reducido (por ejemplo, en comparación con el de un sujeto por lo demás sano) de uno o más tipos celulares endógenos dentro del linaje hematopoyético, tal como megacariocitos, trombocitos, plaquetas, eritrocitos, mastocitos, mioblastos, basófilos, neutrófilos, eosinófilos, microglías, granulocitos, monocitos, osteoclastos, células que presentan antígeno, macrófagos, células dendríticas, linfocitos citolíticos naturales, linfocitos T y linfocitos B. Un experto en la materia puede determinar fácilmente si un nivel de uno o más de los anteriores tipos celulares o de otro tipo de glóbulo sanguíneo se reduce con respecto a un sujeto por lo demás sano, por ejemplo, por medio de citometría de flujo y métodos de clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS), entre otros procedimientos, conocidos en la técnica.

Tal como se usa en el presente documento, el término “receptor” se refiere a un paciente que recibe un trasplante, tal como un trasplante que contiene una población de células madre hematopoyéticas. Las células trasplantadas administradas a un receptor pueden ser, por ejemplo, autólogas, singénicas o alogénicas.

Tal como se usa en el presente documento, el término “muestra” se refiere a una muestra para ensayo (por ejemplo, sangre, componente de la sangre (por ejemplo, suero o plasma), orina, saliva, líquido amniótico, líquido cerebroespinal, tejido (por ejemplo, de la placenta o dérmico), líquido pancreático, muestra de vello coriónico y células) tomada de un sujeto.

Tal como se usa en el presente documento, los términos “sujeto” y “paciente” se refieren a un organismo, tal como un ser humano, que recibe tratamiento para una enfermedad o afección particular, tal como se describe en

el presente documento. Por ejemplo, un paciente, tal como un paciente humano, que necesita trasplante de células madre hematopoyéticas puede recibir un tratamiento que incluye una población de células madre hematopoyéticas para someter a tratamiento un trastorno de las células madre, tal como un cáncer, una enfermedad autoinmunitaria, o un trastorno metabólico descrito en el presente documento. Por ejemplo, un paciente, tal como un paciente humano que padece un trastorno de las células madre, puede recibir un tratamiento en forma de una población de células madre hematopoyéticas, tal como una población de aproximadamente 1×10^6 a aproximadamente 1×10^9 células madre hematopoyéticas.

Tal como se usa en el presente documento, la frase "trastorno de las células madre" se refiere ampliamente a cualquier enfermedad, trastorno o afección que se puede someter a tratamiento o curar mediante el injerto o trasplante de una población de las células madre hematopoyéticas o progenitoras en un tejido diana dentro de un paciente. Por ejemplo, se ha demostrado que la diabetes de tipo 1 se cura mediante un trasplante de células madre hematopoyéticas, junto con diversos trastornos diferentes. Las enfermedades que se pueden someter a tratamiento mediante infusión de las células madre hematopoyéticas o progenitoras en un paciente incluyen anemia de células falciformes, talasemias, anemia de Fanconi, anemia aplásica, síndrome de Wiskott-Aldrich, ADA SCID, VIH/sida, leucodistrofia metacromática, anemia de Diamond-Blackfan y síndrome de Schwachman-Diamond. Las enfermedades adicionales que se pueden someter a tratamiento mediante trasplante de las células madre hematopoyéticas y progenitoras, tal como se describen en el presente documento, incluyen trastornos de la sangre

(por ejemplo, anemia de células falciformes) y trastornos autoinmunitarios, tales como esclerodermia, esclerosis múltiple, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Las enfermedades adicionales que se pueden someter a tratamiento usando la terapia de trasplante de células madre hematopoyéticas y

5 progenitoras incluyen cáncer, tal como un cáncer descrito en el presente documento. Los trastornos de células madre incluyen una neoplasia maligna, tal como un neuroblastoma, o un cáncer hematológico, tal como leucemia, linfoma y mieloma. Por ejemplo, el cáncer puede ser leucemia mielógena aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia

10 linfocítica crónica, mieloma múltiple, linfoma de linfocitos B grandes difusos o linfoma no hodgkiniano. Los trastornos que se pueden someter a tratamiento mediante trasplante de una población de células madre hematopoyéticas a un paciente incluyen trastornos neurológicos, tales como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, esclerosis lateral

15 amiotrófica, enfermedad de Huntington, deterioro cognitivo leve, amiloidosis, demencia relacionada con el sida, encefalitis, ACV, traumatismo craneoencefálico, epilepsia, trastornos del estado de ánimo y demencia. Tal como se describe en el presente documento, sin quedar limitados por el mecanismo, la capacidad del trasplante de las células madre hematopoyéticas

20 de someter a tratamiento tales trastornos se puede deber, en parte, a la capacidad de las células madre hematopoyéticas de migrar al sistema nervioso central y diferenciarse en las células microgliales, repoblando de este modo una línea celular hematopoyética que puede estar dañada o ser deficiente en

25 pacientes que tienen un trastorno neurológico. Las enfermedades adicionales tratables usando la terapia de trasplante de las células madre hematopoyéticas

o progenitoras incluyen síndrome mielodisplásico. En algunas realizaciones, el paciente tiene o está afectado de otro modo por un trastorno de tesarismosis metabólico. Por ejemplo, el paciente puede padecer o estar afectado de otro modo por un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en

5 tesarismosis de glucógeno, mucopolisacaridosis, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Hurlers, esfingolipidosis, leucodistrofia metacromática o cualquier otra enfermedad o trastorno que se puede beneficiar de los tratamientos y las terapias desvelados en el presente documento y que incluyen, sin limitación, inmunodeficiencia combinada grave, síndrome de

10 Wiskott-Aldrich, síndrome de hiperinmunoglobulina M (IgM), enfermedad de Chediak-Higashi, linfocitosis hereditaria, osteopetrosis, osteogénesis imperfecta, tesarismosis, talasemia mayor, enfermedad de células falciformes, esclerosis sistémica, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, artritis reumatoide juvenil y aquellas enfermedades o trastornos descritos en "Bone

15 Marrow Transplantation for Non-Malignant Disease", ASH Education Book, 1:319-338 (2000), cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad ya que pertenece a dolencias que se pueden someter a tratamiento mediante la administración de terapia de trasplante de células madre hematopoyéticas o progenitoras.

20 Tal como se usa en el presente documento, las expresiones "someter a tratamiento", "que somete/n a tratamiento" o "tratamiento" se refieren a un método de alivio o supresión de una enfermedad y/o sus síntomas concomitantes. Tal como se usa en el presente documento, las expresiones "que previene/n" o "prevenir" describen la reducción o eliminación de la

25 aparición de los síntomas o complicaciones de la enfermedad, la afección o el

trastorno. Tal como se usa en el presente documento, los términos “enfermedad/es”, “trastorno/s” y “afección/es” se usan indistintamente, a menos que el contexto claramente dictamine otra cosa.

La expresión “que somete/n a tratamiento” se puede referir a un
5 tratamiento terapéutico, en el que el objeto es prevenir o ralentizar (reducir) un cambio o trastorno fisiológico no deseado o promover un fenotipo beneficioso en el paciente en tratamiento. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero sin limitación, la observación de un aumento en el recuento celular o la concentración relativa de células madre hematopoyéticas en un
10 paciente que necesita de un trasplante de células madre hematopoyéticas después de la administración de un injerto de células madre hematopoyéticas exógenas al paciente. Los resultados beneficiosos de la terapia descritos en el presente documento también pueden incluir un aumento en el recuento celular o la concentración relativa de una o más células de linaje hematopoyético, tales
15 como un megacariocito, un trombocito, una plaqueta, un eritrocito, un mastocito, un mioblasto, un basófilo, un neutrófilo, un eosinófilo, una célula microglial, un granulocito, un monocito, un osteoclasto, una célula que presenta antígeno, un macrófago, una célula dendrítica, un linfocito citolítico natural, un linfocito T o un linfocito B, después de la terapia de acondicionamiento y
20 posterior terapia de trasplante de células madre hematopoyéticas. Los resultados beneficiosos adicionales pueden incluir la reducción de la cantidad de una población de células que causan la enfermedad, tal como una población de células cancerosas o células autoinmunitarias.

Tal como se usa en el presente documento, los términos “variante” y
25 “derivado” se usan indistintamente y se refieren a análogos naturales, sintéticos

y semisintéticos de un compuesto, un péptido, una proteína u otra sustancia descrita en el presente documento. Una variante o un derivado de un compuesto, un péptido, una proteína u otra sustancia descrita en el presente documento puede retener o mejorar la actividad biológica del material original.

5 Tal como se usa en el presente documento, el término “alquilo” se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene, por ejemplo, de 1 a 20 átomos de carbono en la cadena o, en determinadas realizaciones, de 1 a 6 átomos de carbono en la cadena. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 10 butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, terc-pentilo, neopentilo, isopentilo, terc-pentilo, hexilo, isohexilo y similares.

Tal como se usa en el presente documento, el término “alquilenos” se refiere a un grupo alquilo divalente de cadena lineal o de cadena ramificada. Las posiciones divalentes pueden estar en el mismo átomo o en átomos 15 diferentes dentro de la cadena de alquilo. Los ejemplos de alquilenos incluyen metileno, etileno, propileno, isopropileno y similares.

Tal como se usa en el presente documento, el término “heteroalquilo” se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene, por ejemplo, de 1 a 20 átomos de carbono en la cadena y que contiene, 20 además, uno o más heteroátomos (por ejemplo, oxígeno, nitrógeno o azufre, entre otros) en la cadena.

Tal como se usa en el presente documento, el término “heteroalquilenos” se refiere a un grupo heteroalquilo divalente de cadena lineal o de cadena ramificada. Las posiciones divalentes pueden estar en el mismo átomo o en 25 átomos diferentes dentro de la cadena de heteroalquilo. Las posiciones

divalentes pueden ser uno o más heteroátomos.

Tal como se usa en el presente documento, el término “alquenilo” se refiere a un grupo alquenilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene, por ejemplo, de 2 a 20 átomos de carbono en la cadena. Este denota un grupo
5 monovalente derivado de un resto hidrocarburo que contiene, por ejemplo, de dos a seis átomos de carbono que tiene al menos un enlace doble de carbono-carbono. El enlace doble puede ser o no el punto de unión con otro grupo. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen, pero sin limitación, vinilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, terc-butilenilo, 1-metil-2-buten-1-ilo, hexenilo y similares.

10 Tal como se usa en el presente documento, el término “alquenileno” se refiere a un grupo alquenilo divalente de cadena lineal o de cadena ramificada. Las posiciones divalentes pueden estar en el mismo átomo o en átomos diferentes dentro de la cadena de alquenilo. Los ejemplos de alquenileno incluyen etenileno, propenileno, isopropenileno, butenileno y similares.

15 Tal como se usa en el presente documento, el término “heteroalquenilo” se refiere a un grupo alquenilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene, por ejemplo, de 2 a 20 átomos de carbono en la cadena y que contiene, además, uno o más heteroátomos (por ejemplo, oxígeno, nitrógeno o azufre, entre otros) en la cadena.

20 Tal como se usa en el presente documento, el término “heteroalquenileno” se refiere a un grupo heteroalquenilo divalente de cadena lineal o de cadena ramificada. Las posiciones divalentes pueden estar en el mismo átomo o en átomos diferentes dentro de la cadena de heteroalquenilo. Las posiciones divalentes pueden ser uno o más heteroátomos.

25 Tal como se usa en el presente documento, el término “alquinilo” se

refiere a un grupo alquinilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene, por ejemplo, de 2 a 20 átomos de carbono en la cadena y al menos un enlace triple de carbono-carbono. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero sin limitación, propargilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares.

5 Tal como se usa en el presente documento, el término “alquinileno” se refiere a un grupo alquinilo divalente de cadena lineal o de cadena ramificada. Las posiciones divalentes pueden estar en el mismo átomo o en átomos diferentes dentro de la cadena de alquinilo.

 Tal como se usa en el presente documento, el término “heteroalquinilo”
10 se refiere a un grupo alquinilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene, por ejemplo, de 2 a 20 átomos de carbono en la cadena y que contiene, además, uno o más heteroátomos (por ejemplo, oxígeno, nitrógeno o azufre, entre otros) en la cadena.

 Tal como se usa en el presente documento, el término
15 “heteroalquinileno” se refiere a un grupo heteroalquinilo divalente de cadena lineal o de cadena ramificada. Las posiciones divalentes pueden estar en el mismo átomo o en átomos diferentes dentro de la cadena de heteroalquinilo. Las posiciones divalentes pueden ser uno o más heteroátomos.

 Tal como se usa en el presente documento, el término “cicloalquilo” se
20 refiere a una estructura de anillos monocíclicos o policíclicos condensados, en puente o espiro que está saturada y tiene, por ejemplo, de 3 a 12 átomos de carbono del anillo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[3.1.0]hexano y similares. También se contempla un grupo monovalente derivado de un
25 compuesto de anillo carbocíclico monocíclico o policíclico que tiene al menos

un enlace doble de carbono-carbono mediante la retirada de al menos uno o dos átomos de hidrógeno. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero sin limitación, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo.

5 Tal como se usa en el presente documento, el término “cicloalquileno” se refiere a un grupo cicloalquilo divalente. Las posiciones divalentes pueden estar en el mismo átomo o en átomos diferentes dentro de la estructura del anillo. Los ejemplos de cicloalquileno incluyen ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno, ciclohexileno y similares.

10 Tal como se usa en el presente documento, el término “heterocicloalquilo” o “heterociclilo” se refiere a una estructura de anillos monocíclicos o policíclicos condensados, en puente o espiro que está saturada y tiene, por ejemplo, de 3 a 12 átomos de anillo por estructura de anillo seleccionados de átomos de carbono y heteroátomos seleccionados, por ejemplo, de nitrógeno, oxígeno y azufre, entre otros. La estructura de anillo
15 puede contener, por ejemplo, uno o más grupos oxo en elementos del anillo de carbono, nitrógeno o azufre. Los grupos heterocicloalquilo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, [1,3]dioxolano, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, oxazolidinilo, isooxazolidinilo, morfolinilo, tiazololidinilo, isotiazolidinilo y tetrahidrofurilo.

20 Tal como se usa en el presente documento, el término “heterocicloalquileno” se refiere a un grupo heterocicloalquilo divalente. Las posiciones divalentes pueden estar en el mismo átomo o en átomos diferentes dentro de la estructura del anillo.

25 Tal como se usa en el presente documento, el término “arilo” se refiere a un sistema de anillos aromáticos monocíclicos o multicíclicos que contiene, por

ejemplo, de 6 a 19 átomos de carbono. Los grupos arilo incluyen, pero sin limitación, fenilo, fluorenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo y similares. Las posiciones divalentes pueden ser uno o más heteroátomos.

Tal como se usa en el presente documento, el término “arileno” se refiere a un grupo arilo divalente. Las posiciones divalentes pueden estar en átomos iguales o diferentes.

Tal como se usa en el presente documento, el término “heteroarilo” se refiere a un grupo heteroaromático monocíclico o uno bicíclico o uno heteroaromático de anillos condensados tricíclicos. En determinadas realizaciones, el grupo heteroarilo contiene de cinco a diez átomos de anillo de los que un átomo de anillo se selecciona de S, O y N; cero, uno o dos átomos de anillo son heteroátomos adicionales seleccionados, de manera independiente, de S, O y N; y los átomos de anillo restantes son carbono. Los grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, piridilo, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, benzofurilo, [2,3-dihidro]benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, isobenzotienilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, bencimidazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolizinilo, quinazolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, naftiridinilo, pirido[3,4-b]piridilo, pirido[3,2-b]piridilo, pirido[4,3-b]piridilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolilo, purinilo, fteridinilo, carbazolilo, xantenilo, benzoquinolilo y similares.

Tal como se usa en el presente documento, el término “heteroarileno” se refiere a un grupo heteroarilo divalente. Las posiciones divalentes pueden estar

en átomos iguales o diferentes. Las posiciones divalentes pueden ser uno o más heteroátomos.

A menos que se limite de otro modo por la definición del sustituyente individual, los restos químicos anteriores, tales como grupos “alquilo”, “alquilenilo”, “heteroalquilo”, “heteroalquilenilo”, “alquenilo”, “alquenilenilo”, “heteroalquenilo”, “heteroalquenilenilo”, “alquinilo”, “alquinilenilo”, “heteroalquinilo”, “heteroalquinilenilo”, “cicloalquilo”, “cicloalquilenilo”, “heterocicloalquilo”, “heterocicloalquilenilo”, “arilo”, “arilenilo”, “heteroarilo” y “heteroarilenilo” pueden estar opcionalmente sustituidos. Tal como se usa en el presente documento, la expresión “opcionalmente sustituido” se refiere a un compuesto o resto que contiene uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) sustituyentes, según se permite por la valencia del compuesto o resto o un sitio del mismo, tales como un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, alquilocicloalquilo, alquilheterocicloalquilo, amino, amonio, acilo, aciloxi, acilamino, aminocarbonilo, alcoxicarbonilo, ureido, carbamato, arilo, heteroarilo, sulfinilo, sulfonilo, alcoxi, sulfanilo, halógeno, carboxi, trihalometilo, ciano, hidroxilo, mercapto, nitro y similares. La sustitución puede incluir situaciones en las que los sustituyentes vecinos se han sometido a un cierre de anillo, tal como cierre del anillo de sustituyentes funcionales vecinos, para formar, por ejemplo, lactamas, lactonas, anhídridos cíclicos, acetales, hemiacetales, tioacetales, aminaes y hemiaminaes, formados mediante el cierre del anillo, por ejemplo, para proporcionar un grupo protector.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión “opcionalmente sustituido” se refiere a un resto químico que puede tener uno o más

sustituyentes químicos, según permita la valencia, tales como alquilo C₁₋₄, alquenilo C₁₋₄, alquinilo C₁₋₄, cicloalquilo C₂₋₁₀, heterocicloalquilo C₂₋₁₀, arilo C₂₋₁₀, alquilarilo C₂₋₁₀, heteroarilo C₂₋₁₀, alquilheteroarilo C₂₋₁₀, amino, amonio, acilo, aciloxi, acilamino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilo, ureido, carbamato, sulfinilo, sulfonilo, alcoxí, sulfanilo, halógeno, carboxi, trihalometilo, ciano, hidroxí, mercapto, nitro y similares. Un resto químico opcionalmente sustituido puede contener, por ejemplo, sustituyentes vecinos que se han sometido a un cierre de anillo, tal como cierre de anillo de sustituyentes funcionales vecinos, formando, por tanto, por ejemplo, lactamas, lactonas, anhídridos cíclicos, acetales, tioacetales o aminaes formados mediante el cierre del anillo, por ejemplo, con el fin de generar un grupo protector.

De acuerdo con la solicitud, cualquiera de los arilos, arilos sustituidos, heteroarilos y heteroarilos sustituidos descritos en el presente documento puede ser cualquier grupo aromático.

Los términos "hal", "halo" y "halógeno", tal como se usan en el presente documento, se refieren a un átomo seleccionado de flúor, cloro, bromo y yodo.

Tal como se describe en el presente documento, los compuestos de la solicitud y los restos presentes en los compuestos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tales como los que se han ilustrado, en general, anteriormente o como los que se han ejemplificado mediante clases, subclases y especies particulares de la solicitud. Se apreciará que la frase "opcionalmente sustituido" se use indistintamente con la frase "sustituido o no sustituido". En general, el término "sustituido", ya sea que esté precedido por el término "opcionalmente" o no, se refiere al reemplazo de radicales hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente

especificado. A menos que se indique otra cosa, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Las expresiones "opcionalmente sustituido", "alquilo opcionalmente sustituido", "alquenilo opcionalmente sustituido", "alquinilo opcionalmente sustituido", "cicloalquilo opcionalmente sustituido", "cicloalquenilo opcionalmente sustituido", "arilo opcionalmente sustituido", "heteroarilo opcionalmente sustituido", "aralquilo opcionalmente sustituido", "heteroaralquilo opcionalmente sustituido", "heterocicloalquilo opcionalmente sustituido" y cualquier otro grupo opcionalmente sustituido, tal como se usa en el presente documento, se refieren a grupos que están sustituidos o no sustituidos mediante el reemplazo independiente de uno, dos o tres o más de los átomos de hidrógeno en los mismos con sustituyentes que incluyen, pero sin limitación:

-F, -Cl, -Br, -I, -OH, hidroxi protegido, -NO₂, -CN, -NH₂, amino protegido, -NH-alquilo C₁-C₁₂, -NH-alquenilo C₂-C₁₂, -NH-alquenilo C₂-C₁₂, -NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NH-arilo, -NH-heteroarilo, -NH-heterocicloalquilo, -dialquilamino, -diarilamino, -diheteroarilamino, -O-alquilo C₁-C₁₂, -O-alquenilo C₂-C₁₂, -O-alquenilo C₂-C₁₂, -O-cicloalquilo C₃-C₁₂, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterocicloalquilo, -C(O)-alquilo C₁-C₁₂, -C(O)-alquenilo C₂-C₁₂, -C(O)-alquenilo C₂-C₁₂, -C(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -C(O)-arilo, -C(O)-heteroarilo, -C(O)-heterocicloalquilo, -CONH₂, -CONH-alquilo C₁-C₁₂, -CONH-alquenilo C₂-C₁₂, -CONH-alquenilo C₂-C₁₂, -CONH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -CONH-arilo, -CONH-heteroarilo, -CONH-heterocicloalquilo, -OCO₂-alquilo C₁-C₁₂, -OCO₂-alquenilo

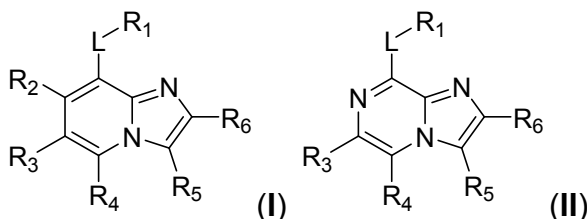
- C_2-C_{12} , $-OCO_2$ -alquenilo C_2-C_{12} , $-OCO_2$ -cicloalquilo C_3-C_{12} , $-OCO_2$ -arilo, $-$
 OCO_2 -heteroarilo, $-OCO_2$ -heterocicloalquilo, $-OCONH_2$, $-OCONH$ -alquilo C_1-
 C_{12} , $-OCONH$ -alquenilo C_2-C_{12} , $-OCONH$ -alquenilo C_2-C_{12} , $-OCONH-$
 cicloalquilo C_3-C_{12} , $-OCONH$ -arilo, $-OCONH$ -heteroarilo, $-OCONH-$
 5 heterocicloalquilo, $-NHC(O)$ -alquilo C_1-C_{12} , $-NHC(O)$ -alquenilo C_2-C_{12} , $-$
 $NHC(O)$ -alquenilo C_2-C_{12} , $-NHC(O)$ -cicloalquilo C_3-C_{12} , $-NHC(O)$ -arilo, $-$
 $NHC(O)$ -heteroarilo, $-NHC(O)$ -heterocicloalquilo, $-NHCO_2$ -alquilo C_1-C_{12} , $-$
 $NHCO_2$ -alquenilo C_2-C_{12} , $-NHCO_2$ -alquenilo C_2-C_{12} , $-NHCO_2$ -cicloalquilo C_3-C_{12} ,
 $-NHCO_2$ -arilo, $-NHCO_2$ -heteroarilo, $-NHCO_2$ -heterocicloalquilo, $NHC(O)NH_2$, $-$
 10 $NHC(O)NH$ -alquilo C_1-C_{12} , $-NHC(O)NH$ -alquenilo C_2-C_{12} , $-NHC(O)NH$ -alquenilo
 C_2-C_{12} , $-NHC(O)NH$ -cicloalquilo C_3-C_{12} , $-NHC(O)NH$ -arilo, $-NHC(O)NH-$
 heteroarilo, $NHC(O)NH$ -heterocicloalquilo, $-NHC(S)NH_2$, $-NHC(S)NH$ -alquilo C_1-
 C_{12} , $-NHC(S)NH$ -alquenilo C_2-C_{12} , $-NHC(S)NH$ -alquenilo C_2-C_{12} , $-NHC(S)NH-$
 cicloalquilo C_3-C_{12} , $-NHC(S)NH$ -arilo, $-NHC(S)NH$ -heteroarilo, $-NHC(S)NH-$
 15 heterocicloalquilo, $-NHC(NH)NH_2$, $-NHC(NH)NH$ -alquilo C_1-C_{12} , $-NHC(NH)NH-$
 alquenilo C_2-C_{12} , $-NHC(NH)NH$ -alquenilo C_2-C_{12} , $-NHC(NH)NH$ -cicloalquilo C_3-
 C_{12} , $-NHC(NH)NH$ -arilo, $-NHC(NH)NH$ -heteroarilo, $-$
 $NHC(NH)NH$ -heterocicloalquilo, $-NHC(NH)$ -alquilo C_1-C_{12} , $-NHC(NH)$ -alquenilo
 C_2-C_{12} , $-NHC(NH)$ -alquenilo C_2-C_{12} , $-NHC(NH)$ -cicloalquilo C_3-C_{12} , $-NHC(NH)-$
 20 arilo, $-NHC(NH)$ -heteroarilo, $-NHC(NH)$ -heterocicloalquilo, $-C(NH)NH$ -alquilo
 C_1-C_{12} , $-C(NH)NH$ -alquenilo C_2-C_{12} , $-C(NH)NH$ -alquenilo C_2-C_{12} , $C(NH)NH-$
 cicloalquilo C_3-C_{12} , $-C(NH)NH$ -arilo, $-C(NH)NH$ -heteroarilo, $-$
 $C(NH)NH$ -heterocicloalquilo, $-S(O)$ -alquilo C_1-C_{12} , $-S(O)$ -alquenilo C_2-C_{12} , $-S(O)-$
 alquenilo C_2-C_{12} , $-S(O)$ -cicloalquilo C_3-C_{12} , $-S(O)$ -arilo, $-S(O)$ -heteroarilo, $-S(O)-$
 25 heterocicloalquil $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$ -alquilo C_1-C_{12} , $-SO_2NH$ -alquenilo C_2-C_{12} , $-$

SO₂NH-alquenilo C₂-C₁₂, -SO₂NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -SO₂NH-arilo, -SO₂NH-heteroarilo, -SO₂NH-heterocicloalquilo, -NHSO₂-alquilo C₁-C₁₂, -NHSO₂-alquenilo C₂-C₁₂, -NHSO₂-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHSO₂-arilo, -NHSO₂-heteroarilo, -NHSO₂-heterocicloalquilo, -CH₂NH₂, -

5 CH₂SO₂CH₃, -arilo, -arilalquilo, -heteroarilo, -heteroarilalquilo, -heterocicloalquilo, -cicloalquilo C₃-C₁₂, polialcoxialquilo, polialcoxi, -metoximetoxi, -metoxietoxi, -SH, -S-alquilo C₁-C₁₂, -S-alquenilo C₂-C₁₂, -S-alquenilo C₂-C₁₂, -S-cicloalquilo C₃-C₁₂, -S-arilo, -S-heteroarilo, -S-heterocicloalquilo o metiltiometilo.

10 **Compuestos de la Fórmula (I) y Fórmula (II)**

Los antagonistas del receptor de hidrocarburos de arilo descritos en el presente documento incluyen los compuestos representados por la Fórmula (I) o la Fórmula (II):



15 en los que L es un enlazador seleccionado del grupo que consiste en -NR_{7a}(CR_{8a}R_{8b})_n⁻, -O(CR_{8a}R_{8b})_n⁻, -C(O)(CR_{8a}R_{8b})_n⁻, -C(S)(CR_{8a}R_{8b})_n⁻, -S(O)₀₋₂(CR_{8a}R_{8b})_n⁻, -(CR_{8a}R_{8b})_n⁻, -NR_{7a}C(O)(CR_{8a}R_{8b})_n⁻, -NR_{7a}C(S)(CR_{8a}R_{8b})_n⁻, -OC(O)(CR_{8a}R_{8b})_n⁻, -OC(S)(CR_{8a}R_{8b})_n⁻, -C(O)NR_{7a}(CR_{8a}R_{8b})_n⁻, -C(S)NR_{7a}(CR_{8a}R_{8b})_n⁻, -C(O)O(CR_{8a}R_{8b})_n⁻, -C(S)O(CR_{8a}R_{8b})_n⁻, -S(O)₂NR_{7a}(CR_{8a}R_{8b})_n⁻, -NR_{7a}S(O)₂(CR_{8a}R_{8b})_n⁻, -NR_{7a}C(O)NR_{7b}(CR_{8a}R_{8b})_n⁻ y -NR_{7a}C(O)O(CR_{8a}R_{8b})_n⁻, en los que R_{7a}, R_{7b}, R_{8a} y R_{8b} se seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄

20

opcionalmente sustituido y cada n es, de manera independiente, un número entero de 2 a 6;

R_1 se selecciona del grupo que consiste en $-S(O)_2NR_{9a}R_{9b}$, $-NR_{9a}C(O)R_{9b}$, $-NR_{9a}C(S)R_{9b}$, $-NR_{9a}C(O)NR_{9b}R_{9c}$, $-C(O)R_{9a}$, $-C(S)R_{9a}$, $-S(O)_{0-2}R_{9a}$, $-C(O)OR_{9a}$, $-C(S)OR_{9a}$, $-C(O)NR_{9a}R_{9b}$, $-C(S)NR_{9a}R_{9b}$, $-NR_{9a}S(O)_2R_{9b}$, $-NR_{9a}C(O)OR_{9b}$, $-OC(O)CR_{9a}R_{9b}R_{9c}$, $-OC(S)CR_{9a}R_{9b}R_{9c}$, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, en los que R_{9a} , R_{9b} y R_{9c} se seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

R_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido;

R_3 se selecciona del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido;

R_5 se selecciona del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y

R_6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, arilo

opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

o una sal de los mismos.

- 5 En algunas realizaciones, R_1 se selecciona del grupo que consiste en -
 $S(O)_2NR_{9a}R_{9b}$, $-NR_{9a}C(O)R_{9b}$, $-NR_{9a}C(S)R_{9b}$, $-NR_{9a}C(O)NR_{9b}R_{9c}$, $-C(O)R_{9a}$, -
 $C(S)R_{9a}$, $-S(O)_{0-2}R_{9a}$, $-C(O)OR_{9a}$, $-C(S)OR_{9a}$, $-C(O)NR_{9a}R_{9b}$, $-C(S)NR_{9a}R_{9b}$, -
 $NR_{9a}S(O)_2R_{9b}$, $-NR_{9a}C(O)OR_{9b}$, $-OC(O)CR_{9a}R_{9b}R_{9c}$, $-OC(S)CR_{9a}R_{9b}R_{9c}$, fenilo,
1H-pirrolopiridinilo, 1H-pirrolopiridinilo, 1H-indolilo, tiofenilo, piridinilo, 1H-1,2,4-
10 triazolilo, 2-oxoimidazolidinilo, 1H-pirazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-
benzoimidazolilo y 1H-indazolilo, en los que el fenilo, 1H-pirrolopiridinilo, 1H-
pirrolopiridinilo, 1H-indolilo, tiofenilo, piridinilo, 1H-1,2,4-triazolilo, 2-
oxoimidazolidinilo, 1H-pirazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazolilo o 1H-
indazolilo está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con 1 a 3 sustituyentes
15 seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en ciano,
hidroxi, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halo, alquilo C_{1-4} halosustituido, alcoxi C_{1-4}
halosustituido, amino, $-O(CH_2)_2NR_{10a}R_{10b}$, $-S(O)_2NR_{10a}R_{10b}$, $-OS(O)_2NR_{10a}R_{10b}$ y
 $-NR_{10a}S(O)_2R_{10b}$, en los que R_{10a} y R_{10b} se seleccionan cada uno, de manera
independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, arilo opcionalmente
20 sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente
sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente
sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, R_1 se
puede seleccionar del grupo que consiste en $-S(O)_2NR_{9a}R_{9b}$, $-NR_{9a}C(O)R_{9b}$, -
 $NR_{9a}C(S)R_{9b}$, $-NR_{9a}C(O)NR_{9b}R_{9c}$, $-C(O)R_{9a}$, $-C(S)R_{9a}$, $-S(O)_{0-2}R_{9a}$, $-C(O)OR_{9a}$, -
25 $C(S)OR_{9a}$, $-C(O)NR_{9a}R_{9b}$, $-C(S)NR_{9a}R_{9b}$, $-NR_{9a}S(O)_2R_{9b}$, $-NR_{9a}C(O)OR_{9b}$, -

OC(O)CR_{9a}R_{9b}R_{9c} y -OC(S)CR_{9a}R_{9b}R_{9c}. R₁ se puede seleccionar del grupo que consiste en fenilo, 1H-pirrolopiridinilo, 1H-pirrolopiridinilo, 1H-indolilo, tiofenilo, piridinilo, 1H-1,2,4-triazolilo, 2-oxoimidazolidinilo, 1H-pirazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazolilo y 1H-indazolilo, en los que el fenilo, 1H-pirrolopiridinilo, 1H-pirrolopiridinilo, 1H-indolilo, tiofenilo, piridinilo, 1H-1,2,4-triazolilo, 2-oxoimidazolidinilo, 1H-pirazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazolilo o 1H-indazolilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halo, alquilo C₁₋₄ halosustituido, alcoxi C₁₋₄ halosustituido, amino, -O(CH₂)₂NR_{10a}R_{10b}, -S(O)₂NR_{10a}R_{10b}, -OS(O)₂NR_{10a}R_{10b} y -NR_{10a}S(O)₂R_{10b}.

En algunas realizaciones, R₂ es hidrógeno.

En algunas realizaciones, R₃ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, tiofenilo, furanilo, 1H-benzoimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazopiridinilo, benzotiofenilo, pirimidinilo, piridinilo, 1H-imidazolilo, pirazinilo, piridazinilo, 1H-pirrolilo y tiazolilo, en los que el fenilo, tiofenilo, furanilo, 1H-benzoimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazopiridinilo, benzotiofenilo, pirimidinilo, piridinilo, 1H-imidazolilo, pirazinilo, piridazinilo, 1H-pirrolilo o tiazolilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₁₋₄, alquinilo C₁₋₄, cicloalquilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₄, halo, alquilo C₁₋₄ halosustituido, alcoxi C₁₋₄ halosustituido, amino, -C(O)R_{11a}, -S(O)₀₋₂R_{11a}, -C(O)OR_{11a} y -C(O)NR_{11a}R_{11b} y en los que R_{11a} y R_{11b} se seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄.

En algunas realizaciones, R₄ es hidrógeno.

En algunas realizaciones, R_5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-10} , prop-1-en-2-ilo, ciclohexilo, ciclopropilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo, oxetan-2-ilo, oxetan-3-ilo, benzhidrilo, tetrahidro-2H-piran-2-ilo, tetrahidro-2H-piran-3-ilo, fenilo, tetrahydrofuran-3-ilo, bencilo, (4-pentilfenil)(fenil)metilo y 1-(1-
 5 (2-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecan-14-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etilo, en los que el alquilo C_{1-10} , prop-1-en-2-ilo, ciclohexilo, ciclopropilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo, oxetan-2-ilo, oxetan-3-ilo, benzhidrilo, tetrahidro-2H-piran-2-ilo, tetrahidro-2H-piran-3-ilo, fenilo, tetrahydrofuran-3-ilo, bencilo, (4-pentilfenil)(fenil)metilo o 1-(1-(2-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecan-14-il)-1H-
 10 1,2,3-triazol-4-il)etilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} halosustituido.

En algunas realizaciones, R_5 se selecciona del grupo que consiste en isopropilo, metilo, etilo, prop-1-en-2-ilo, isobutilo, ciclohexilo, sec-butilo, (S)-sec-butilo, (R)-sec-butilo, 1-hidroxiopropan-2-ilo, (S)-1-hidroxiopropan-2-ilo, (R)-1-hidroxiopropan-2-ilo y nonan-2-ilo.

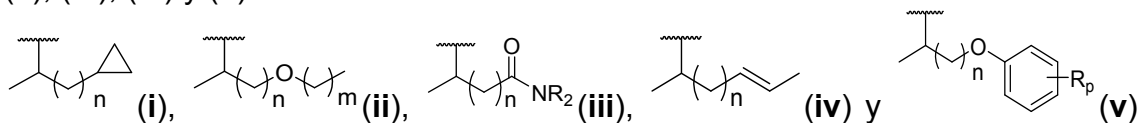
En algunas realizaciones, R_5 es (S)-1-hidroxiopropan-2-ilo.

En algunas realizaciones, R_5 es (R)-1-hidroxiopropan-2-ilo.

En algunas realizaciones, R_5 es (S)-sec-butilo.

20 En algunas realizaciones, R_5 es (R)-sec-butilo.

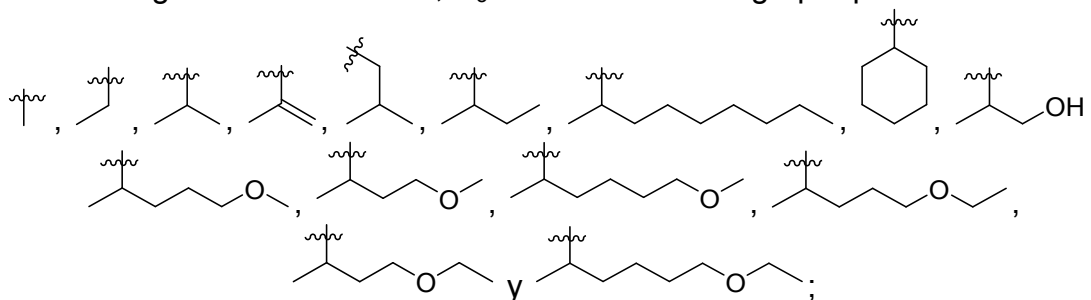
En algunas realizaciones, R_5 se selecciona del grupo que consiste en (i), (ii), (iii), (iv) y (v)



en los que n es un número entero de 1 a 6, m es un número entero de 0

a 6, p es un número entero de 0 a 5 y cada R se selecciona, de manera independiente, del grupo que consiste en ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alqueno C₁₋₄, alquino C₁₋₄, cicloalquilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₄, halo, alquilo C₁₋₄ halosustituido, alcoxi C₁₋₄ halosustituido, amino, -C(O)R_{12a}, -S(O)₀₋₂R_{12a}, -C(O)OR_{12a} y -C(O)NR_{12a}R_{12b} y en los que R_{12a} y R_{12b} se seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄.

En algunas realizaciones, R₅ se selecciona del grupo que consiste en:



en algunas realizaciones, R₅ es (ii);

en algunas realizaciones, R₅ se selecciona del grupo que consiste en 4-metoxibutan-2-ilo, (S)-4-metoxibutan-2-ilo, (R)-4-metoxibutan-2-ilo, 4-etoxibutan-2-ilo, (S)-4-etoxibutan-2-ilo, (R)-4-etoxibutan-2-ilo, 5-metoxipentan-2-ilo, (S)-5-metoxipentan-2-ilo, (R)-5-metoxipentan-2-ilo, 5-etoxipentan-2-ilo, (S)-5-etoxipentan-2-ilo, (R)-5-etoxipentan-2-ilo, 6-metoxihexan-2-ilo, (S)-6-metoxihexan-2-ilo, (R)-6-metoxihexan-2-ilo, 6-etoxihexan-2-ilo, (S)-6-etoxihexan-2-ilo y (R)-6-etoxihexan-2-ilo.

En algunas realizaciones, R₅ es (S)-4-metoxibutan-2-ilo.

En algunas realizaciones, R₅ es (R)-4-metoxibutan-2-ilo.

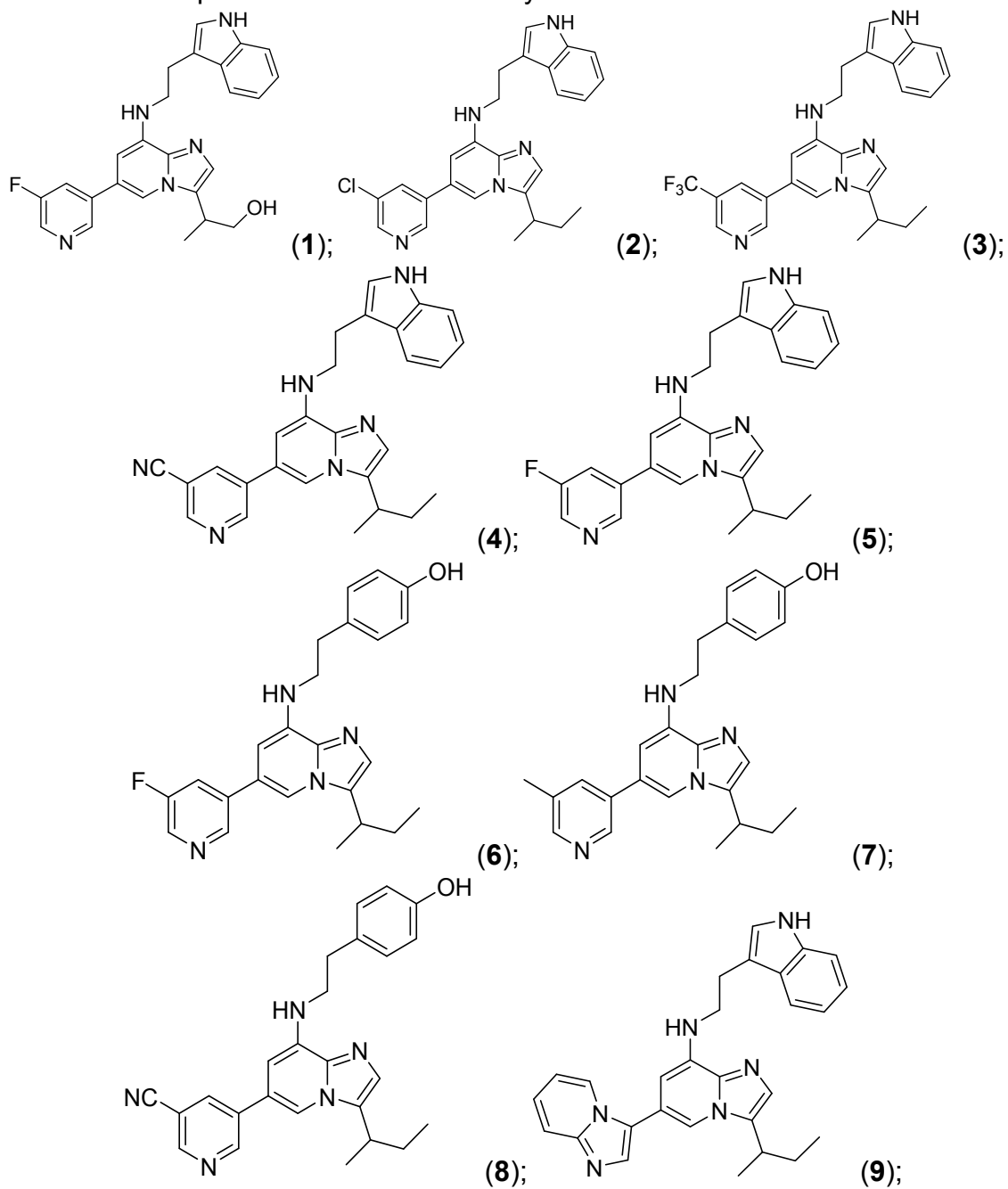
En algunas realizaciones, R₅ es (S)-5-metoxipentan-2-ilo.

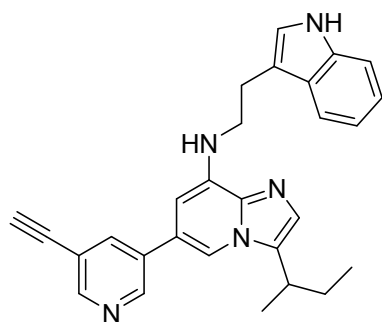
En algunas realizaciones, R₅ es (R)-5-metoxipentan-2-ilo.

En algunas realizaciones, R₅ es (S)-4-etoxibutan-2-ilo.

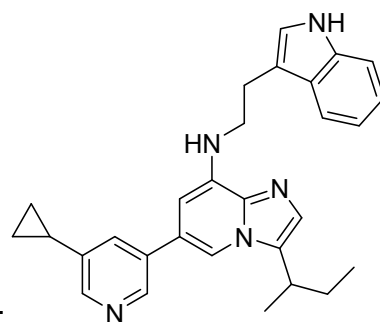
En algunas realizaciones, R₅ es (R)-4-etoxibutan-2-ilo.

Los antagonistas particulares del receptor de hidrocarburos de arilo descritos en el presente documento incluyen:

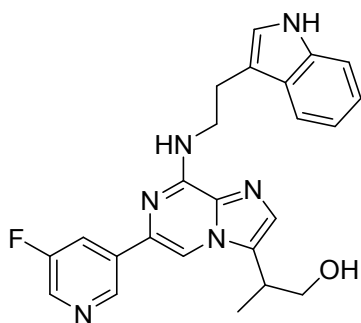




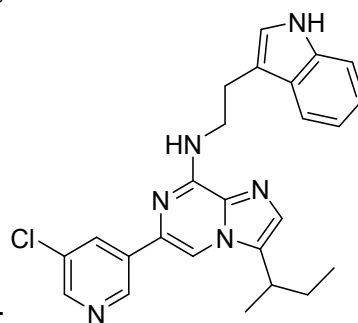
(10);



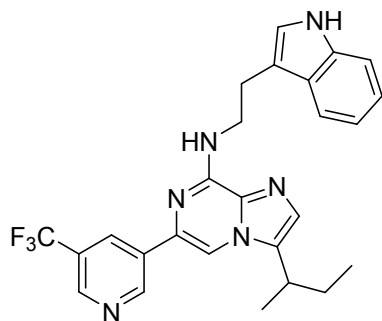
(11);



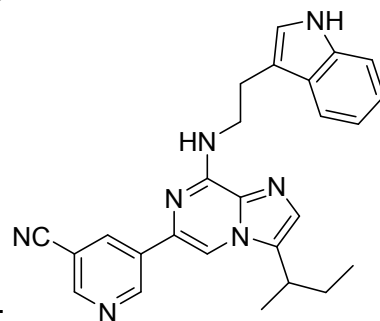
(12);



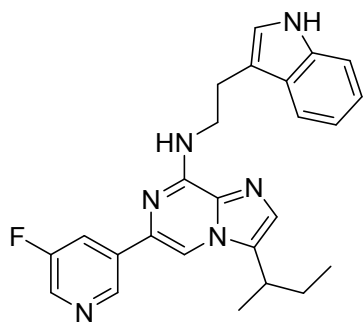
(13);



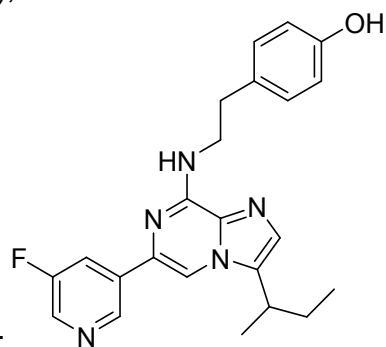
(14);



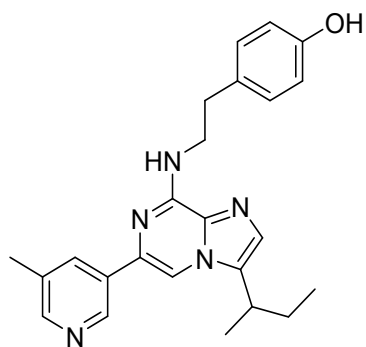
(15);



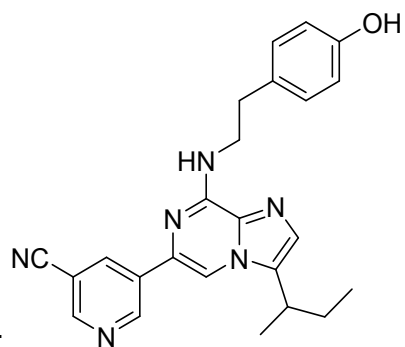
(16);



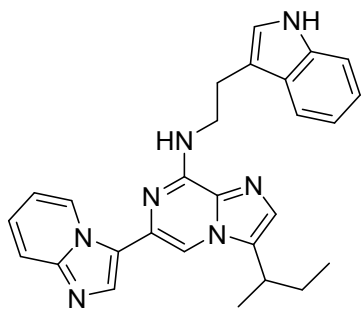
(17);



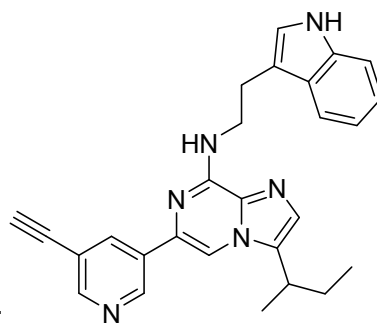
(18);



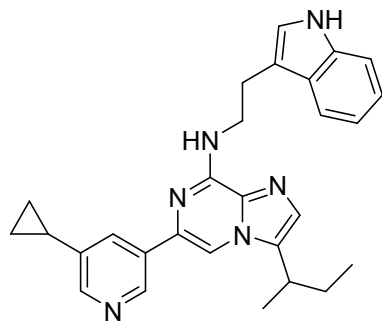
(19);



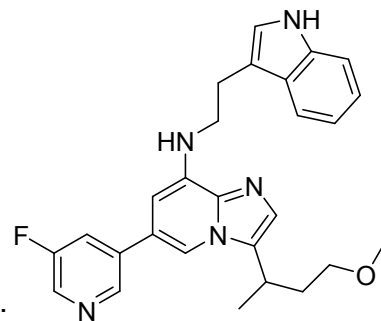
(20);



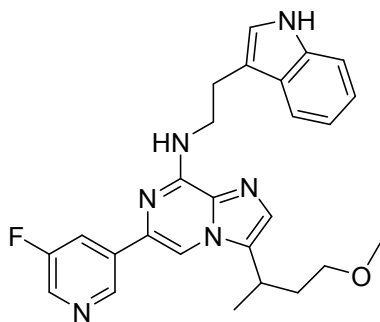
(21);



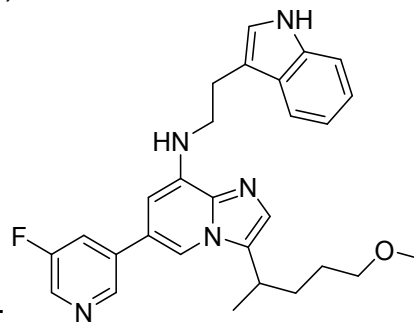
(22);



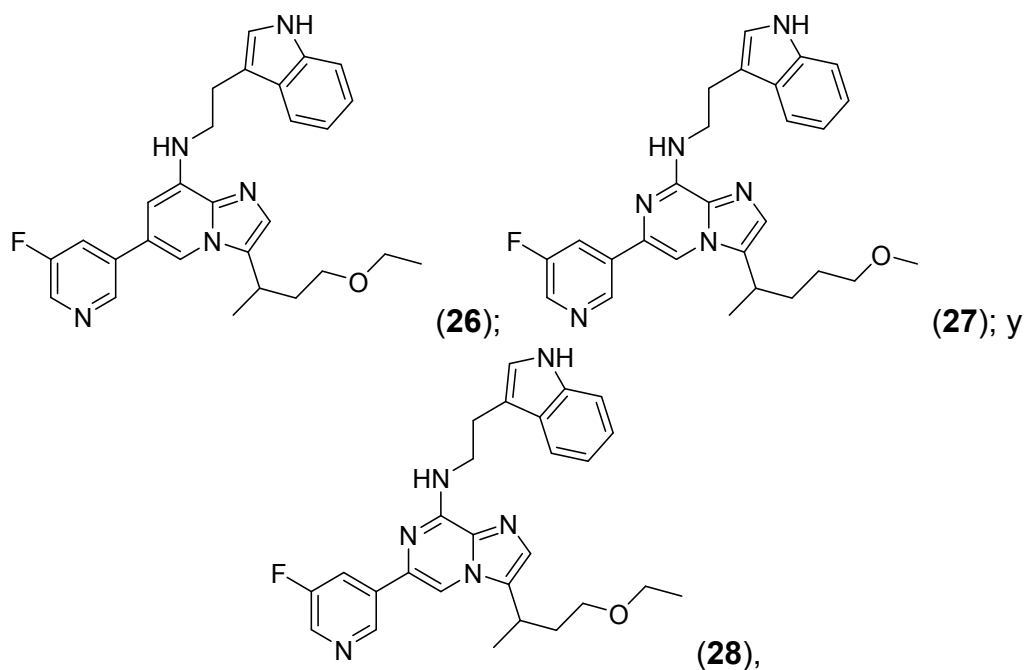
(23);



(24);



(25);



así como las sales de los mismos.

Cuando el número de cualquier sustituyente dado no se especifica,
 5 puede haber uno o más sustituyentes presentes. Por ejemplo, el “alquilo C₁₋₄
 halosustituido” puede incluir uno o más de los mismos halógenos o diferentes.

Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen
 enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos
 que se especifique otra cosa, se entiende que los compuestos incluyen los
 10 isómeros geométricos tanto *E* como *Z*. Del mismo modo, todas las formas
 tautoméricas de los compuestos que contienen carbonilo también pretenden
 estar incluidos.

Se entiende que los compuestos proporcionados en el presente
 documento pueden contener centros quirales. Tales centros quirales pueden
 15 ser de la configuración (*R*) o (*S*) o pueden ser una mezcla de las mismas. Por
 tanto, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden ser
 enantioméricamente puros o pueden ser mezclas estereoisoméricas o

diastereoméricas. Como tal, un experto en la materia reconocerá que la administración de un compuesto en su forma (*R*) es equivalente, para compuestos que se someten a epimerización *in vivo*, para la administración del compuesto en su forma (*S*).

- 5 Los compuestos descritos en el presente documento incluyen, pero sin limitación, aquellos expuestos anteriormente, así como cualquiera de sus isómeros, tales como diastereómeros y enantiómeros, así como sales, ésteres, amidas, tioésteres, solvatos y polimorfos de los mismos, así como mezclas racémicas e isómeros puros de los compuestos expuestos anteriormente.

10 **Síntesis**

Grupos protectores sustituyentes

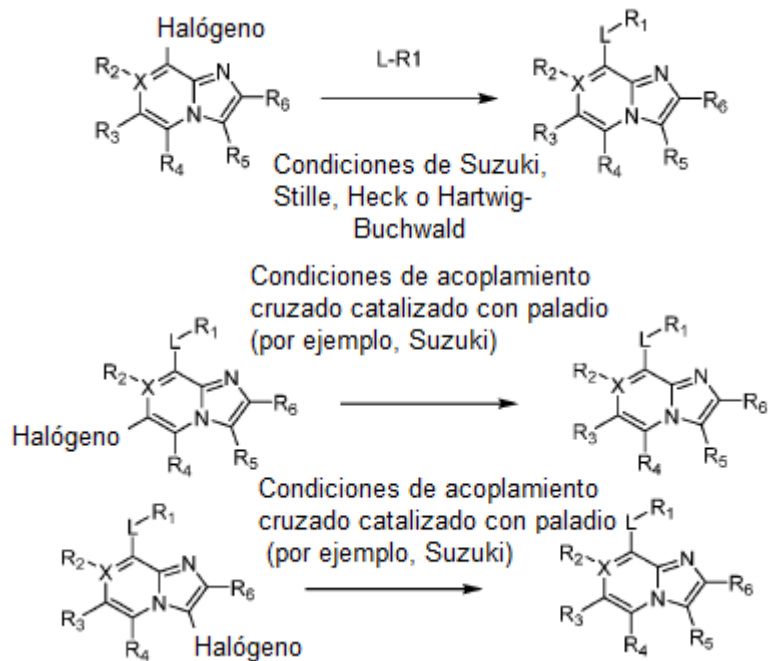
- La síntesis de antagonistas del receptor de hidrocarburos de arilo descritos en la presente puede implicar la protección y desprotección selectiva de alcoholes, aminas, cetonas, sulfhidrilos o grupos funcionales carboxilo de un precursor. Por ejemplo, los grupos protectores comúnmente usados para las
- 15 aminas incluyen carbamatos, tales como *terc*-butilo, bencilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, 9-fluorenilmétilo, alilo y *m*-nitrofenilo. Otros grupos protectores comúnmente usados para las aminas incluyen amidas, tales como formamidas, acetamidas, trifluoroacetamidas, sulfonamidas, trifluorometansulfonilamidas,
- 20 trimetilsililetansulfonamidas y *terc*-butilsulfonilamidas. Los ejemplos de grupos protectores comúnmente usados para carboxilos incluyen ésteres, tales como metilo, etilo, *terc*-butilo, 9-fluorenilmétilo, 2-(trimetilsilil)etoxi metilo, bencilo, difenilmétilo, *O*-nitrobencilo, orto-ésteres y halo-ésteres. Los ejemplos de grupos protectores comúnmente usados para alcoholes incluyen éteres, tales
- 25 como metilo, metoximetilo, metoxietoximetilo, metiltiométilo, benciloximetilo,

tetrahidropiraniilo, etoxietilo, bencilo, 2-naftilmetilo, O-nitrobencilo, P-nitrobencilo, P-metoxibencilo, 9-fenilxantilo, ésteres de tritilo (incluyendo metoxi-tritilos) y de sililo. Los ejemplos de grupos protectores comúnmente usados para sulfhidrilos incluyen muchos de los mismos grupos protectores
 5 usados para hidroxilos. Además, los sulfhidrilos se pueden proteger en una forma reducida (por ejemplo, como disulfuros) o una forma oxidada (por ejemplo, como ácidos sulfónicos, ésteres sulfónicos o amidas sulfónicas). Los grupos protectores se pueden elegir de tal manera que las condiciones selectivas (por ejemplo, condiciones ácidas, condiciones básicas, catálisis
 10 mediante un nucleófilo, catálisis mediante un ácido de Lewis o hidrogenación) se requieren para retirar cada uno, a excepción de otros grupos protectores en un compuesto. Las condiciones requeridas para la adición de grupos protectores a las funcionalidades amina, alcohol, sulfhidrilo y carboxilo y las condiciones requeridas para su retirada se proporcionan con detalle, por
 15 ejemplo, en T. W. Green y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (2ª Ed.), John Wiley & Sons, 1991 y P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Georg Thieme Verlag, 1994.

Métodos de síntesis de ejemplo

Los antagonistas del receptor de hidrocarburos de arilo representados
 20 por la Fórmula (I) o (II) se pueden sintetizar, por ejemplo, por medio de una reacción de acoplamiento catalizado con paladio, tal como un proceso representado en el Esquema 1 a continuación.

Esquema 1. Acoplamiento catalizado con Pd de precursores halogenados de imidazopiridina e imidazopirazina con aminas, alcoholes,
 25 alquinos, ésteres borónicos y otros sintones de L-R₁, R₃, y/o R₅



en los que X es C o N, siempre que R_2 esté ausente cuando X es N;

L se selecciona del grupo que consiste en $-\text{NR}_{7a}(\text{CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n$, $-\text{O}(\text{CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}(\text{CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n$ y $-(\text{CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n$, en los que R_{7a} , R_{8a} y R_{8b} se seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido y cada n es, de manera independiente, un número entero de 2 a 6;

R_1 se selecciona del grupo que consiste en $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{9a}\text{R}_{9b}$, $-\text{NR}_{9a}\text{C}(\text{O})\text{R}_{9b}$, $-\text{NR}_{9a}\text{C}(\text{S})\text{R}_{9b}$, $-\text{NR}_{9a}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{9b}\text{R}_{9c}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{9a}$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}_{9a}$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}_{9a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{9a}$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}_{9a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{9a}\text{R}_{9b}$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_{9a}\text{R}_{9b}$, $-\text{NR}_{9a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{9b}$, $-\text{NR}_{9a}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{9b}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CR}_{9a}\text{R}_{9b}\text{R}_{9c}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{CR}_{9a}\text{R}_{9b}\text{R}_{9c}$, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, en los que R_{9a} , R_{9b} y R_{9c} se seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente

sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

5 R_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido;

R_3 se selecciona del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

10 R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido;

R_5 se selecciona del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y

15 R_6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

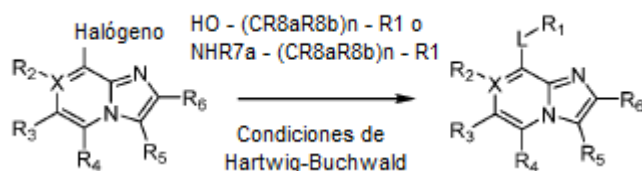
20 Por ejemplo, cuando se emplea una especie de organoboro como un sintón, tal como, por ejemplo, R_3 -B(pin) y/o R_5 -B(pin), se pueden usar condiciones de reacción de Suzuki o Suzuki-Miyaura para unir el precursor halogenado de imidazopiridina o imidazopirazina con la especie de sintón de organoboro R_3 o R_5 en presencia de un catalizador de Pd, tal como, por ejemplo, $Pd(dppf)Cl_2$.

25 Por ejemplo, cuando L es un enlazador que contiene amino o hidroxilo, se

pueden usar condiciones de Hartwig-Buchwald para unir el precursor halogenado con la amina o alcohol en presencia de un catalizador de Pd, tal como se muestra en el Esquema 2 a continuación.

Esquema 2.

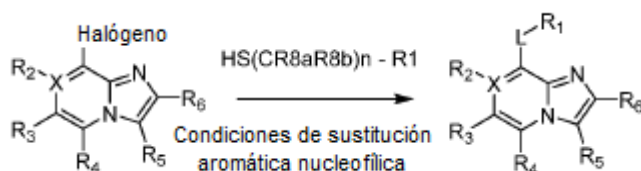
5



Las condiciones de Hartwig-Buchwald de ejemplo incluyen el uso de un catalizador de Pd, tal como Pd₂(dba)₃, en presencia de dicitclohexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo, *t*BuONa, dioxano, 120 °C, irradiación de microondas. Las condiciones de reacción de Hartwig-Buchwald se conocen en la técnica y se describen, por ejemplo, en Bailey y col., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 19:3602-3606 (2009), cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia, ya que pertenece a condiciones de utilidad para la aminación o eterificación de Hartwig-Buchwald.

Cuando L es un tiol, se pueden emplear condiciones de sustitución aromática nucleofílica para unir el enlazador con un precursor halogenado, tal como se muestra en el Esquema 3 a continuación.

Esquema 3.



Las condiciones de sustitución aromática nucleofílica incluyen el uso de una base para desprotonar el tiol mostrado en el par anterior de enlazador-R₁. Esta modalidad reactiva es particularmente útil cuando el precursor halogenado

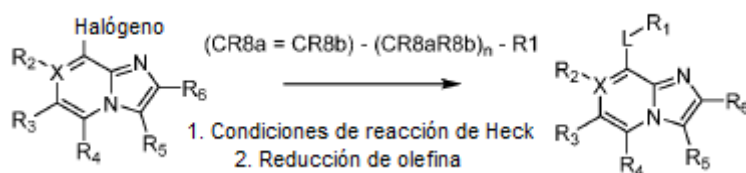
20

de arilo se activa mediante la presencia de uno o más sustituyentes extractores de electrones (tales como nitro, ciano, trifluorometilo, triclorometilo y similares) y/o cuando X es nitrógeno.

Las técnicas adicionales de arilación de amina, hidroxilo y tiol que se pueden usar para producir los compuestos descritos en el presente documento incluyen aquellas descritas en Burke, A. J. y Marques, C. S. (eds) (2014) *Amine, Phenol, Alcohol and Thiol Arilation*, en *Catalytic Arylation Methods: From the Academic Lab to Industrial Processes*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Alemania, cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia, ya que pertenece a procesos para la síntesis química.

Se puede usar una reacción de Heck catalizada con Pd para unir los enlazadores olefínicos con un precursor halogenado de arilo, tal como se muestra en el Esquema 4 a continuación.

Esquema 4.



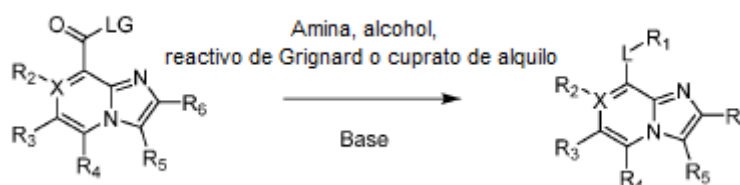
en la que “=” denota un enlace doble de carbono-carbono, que posteriormente se puede reducir para obtener un enlazador de alquileno saturado usando métodos de reducción de olefina conocidos en la técnica.

Para ejemplos en los que L se selecciona del grupo que consiste en -

$\text{C(O)(CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n\text{-}$	$\text{-C(S)(CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n\text{-}$	$\text{-NR}_{7a}\text{C(O)(CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n\text{-}$	-
$\text{NR}_{7a}\text{C(S)(CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n\text{-}$	$\text{-OC(O)(CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n\text{-}$	$\text{-OC(S)(CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n\text{-}$	-
$\text{C(O)NR}_{7a}(\text{CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n\text{-}$	$\text{-C(S)NR}_{7a}(\text{CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n\text{-}$	$\text{-C(O)O(CR}_{8a}\text{R}_{8b})_n\text{-}$	-

$C(S)O(CR_{8a}R_{8b})_{n^-}$, $-S(O)_2NR_{7a}(CR_{8a}R_{8b})_{n^-}$, $-NR_{7a}S(O)_2(CR_{8a}R_{8b})_{n^-}$, $-NR_{7a}C(O)NR_{7b}(CR_{8a}R_{8b})_{n^-}$ y $-NR_{7a}C(O)O(CR_{8a}R_{8b})_{n^-}$, se pueden emplear técnicas, tales como reacciones de acilación, sulfonamidación y tionación, con el fin de producir compuestos representados por las Fórmulas (I) y (II). Los procesos de ejemplo de acilación, sulfonamidación y tionación que se pueden usar para sintetizar los antagonistas del receptor de hidrocarburos de arilo descritos en el presente documento se representan en los Esquemas 5-7 a continuación.

Esquema 5.



10

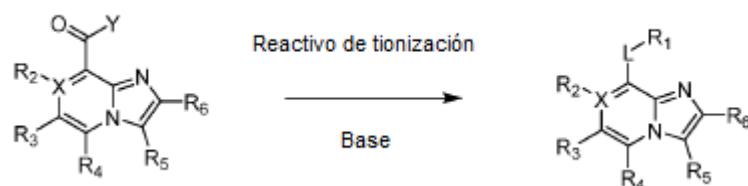
En el Esquema 5, LG denota un grupo saliente nucleófilo, tal como un halógeno (por ejemplo, cloro o bromo), un sulfonato (por ejemplo, tosilato, brosilato, triflato, mesilato y similares) y otros grupos salientes conocidos en la técnica. De este modo, se pueden sintetizar los enlazadores ("L") que contienen una amida, un éster, una cetona, una urea, un carbamato o similares, en los que el carbono del carbonilo está ligado directamente con el sistema de anillos de imidazopiridina o imidazopirazina.

15

De modo similar, los enlazadores ("L") que contienen una tiocetona, una tioamida, un tioéster y similares se pueden sintetizar mediante la reacción de la correspondiente cetona, amida o éster con un reactivo de tionación, tal como se muestra en el Esquema 6 a continuación.

20

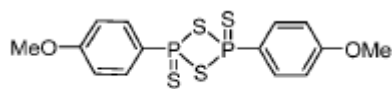
Esquema 6.



en el que C(O)Y denota una amida, un éster, una cetona o similares.

Los reactivos de tionación de ejemplo son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, reactivo de Lawesson, que se describe, por ejemplo, en

5 Jesberger, y col., Synthesis 13:1929-1258 (2003), cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia, ya que pertenece a técnicas de tionación.

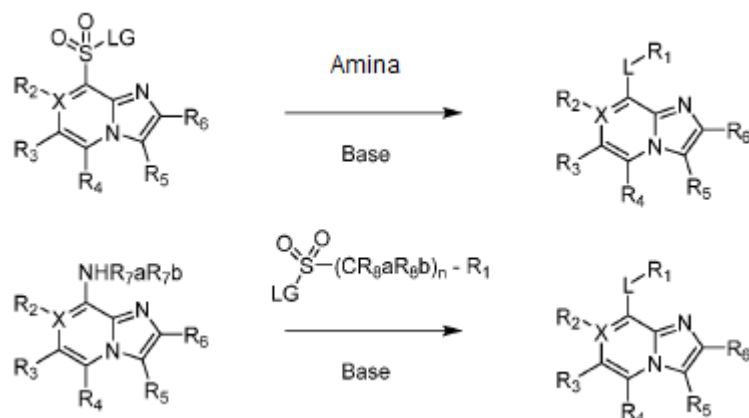


Reactivo de Lawesson

Cuando el enlazador ("L") contiene un resto sulfonamida ligado con el

10 sistema de anillos de imidazopiridina o imidazopirazina, por ejemplo, en el azufre o nitrógeno de la funcionalidad sulfonamida, se pueden usar técnicas de sulfonamidación conocidas en la técnica para producir el correspondiente compuesto de la Fórmula (I) o (II). Un proceso de sulfonamidación de ejemplo se representa en el Esquema 7 a continuación.

15 Esquema 7.



En el Esquema 7, LG denota un grupo saliente nucleófilo, tal como un halógeno (por ejemplo, cloro o bromo), un sulfonato (por ejemplo, tosilato, brosilato, triflato, mesilato y similares) y otros grupos salientes conocidos en la técnica. De este modo, se pueden sintetizar los enlazadores (“L”) que contienen una sulfonamida en la que el azufre o nitrógeno del resto sulfonamida se liga directamente con el sistema de anillos de imidazopiridina o imidazopirazina.

Células madre

En algunas realizaciones, las células madre de las que se modifica la población (por ejemplo, se expande) con las composiciones y los métodos descritos son capaces de expandirse después del contacto del antagonista del receptor de hidrocarburos de arilo. En algunas realizaciones, las células madre no son células madre genéticamente modificadas.

En algunas realizaciones, las células madre son células madre embrionarias o células madre adultas. En algunas realizaciones, las células madre son células madre totipotentes, células madre pluripotentes, células madre multipotentes, células madre oligopotentes o células madre unipotentes. En algunas realizaciones, las células madre son células madre específicas de

tejidos.

En algunas realizaciones, las células madre son células madre hematopoyéticas, células madre intestinales, células madre osteoblásticas, células madre mesenquimales (es decir, células madre mesenquimales de pulmón, células estromales mesenquimales derivadas de la médula ósea o células estromales de la médula ósea), células madre neurales (es decir, células madre neuronales dopaminérgicas o células madre motoras-neuronales), células madre epiteliales (es decir, células madre epiteliales de pulmón, células madre epiteliales de mama, células madre epiteliales vasculares o células madre epiteliales intestinales), células madre progenitoras miocíticas cardíacas, células madre de la piel (es decir, células madre epidérmicas o células madre foliculares (células madre del folículo piloso)), células madre del músculo esquelético, células madre adiposas, células madre hepáticas, células madre pluripotentes inducidas, células madre del cordón umbilical, células madre del líquido amniótico, células madre limbales, células madre de la pulpa dental, células madre de la placenta, mioblastos, células progenitoras endoteliales, células madre derivadas de los dientes exfoliadas o células madre del folículo piloso.

En algunas realizaciones, las células madre son células madre hematopoyéticas.

En algunas realizaciones, las células madre son células madre primarias. Por ejemplo, las células madre se obtienen de la médula ósea, del tejido adiposo o la sangre. En algunas realizaciones, las células madre son células madre cultivadas.

En algunas realizaciones, las células madre son células CD34+. En

algunas realizaciones, las células madre son células CD90+. En algunas realizaciones, las células madre son células CD45RA-. En algunas realizaciones, las células madre son células CD34+CD90+. En algunas realizaciones, las células madre son células CD34+CD45RA-. En algunas realizaciones, las células madre son células CD90+CD45RA-. En algunas realizaciones, las células madre son células CD34+CD90+CD45RA-.

En algunas realizaciones, las células madre hematopoyéticas se extraen de la médula ósea, se movilizan en la sangre periférica y, a continuación, se recogen mediante aféresis o se aíslan de las unidades de sangre del cordón umbilical.

En algunas realizaciones, las células madre hematopoyéticas son células madre hematopoyéticas CD34+. En algunas realizaciones, las células madre hematopoyéticas son células madre hematopoyéticas CD90+. En algunas realizaciones, las células madre hematopoyéticas son células madre hematopoyéticas CD45RA-. En algunas realizaciones, las células madre hematopoyéticas son células madre hematopoyéticas CD34+CD90+. En algunas realizaciones, las células madre hematopoyéticas son células madre hematopoyéticas CD34+CD45RA-. En algunas realizaciones, las células madre hematopoyéticas son células madre hematopoyéticas CD90+CD45RA-. En algunas realizaciones, las células madre hematopoyéticas son células madre hematopoyéticas CD34+CD90+CD45RA-.

Métodos para expandir las células madre hematopoyéticas

En otro aspecto, la divulgación presenta un método de producción de una población expandida de células madre hematopoyéticas *ex vivo*, incluyendo el método poner en contacto una población de células madre

hematopoyéticas con el compuesto de uno cualquiera de los aspectos o las realizaciones anteriores en una cantidad suficiente para producir una población expandida de células madre hematopoyéticas.

5 En otro aspecto, la divulgación presenta un método de enriquecimiento de una población de células con células madre hematopoyéticas *ex vivo*, incluyendo el método poner en contacto una población de células madre hematopoyéticas con el compuesto de uno cualquiera de los aspectos o las realizaciones anteriores en una cantidad suficiente para producir una población de células enriquecidas con células madre hematopoyéticas.

10 En otro aspecto, la divulgación presenta un método de mantenimiento del potencial funcional de las células madre hematopoyéticas de una población de células madre hematopoyéticas *ex vivo* durante dos o más días, incluyendo el método poner en contacto una primera población de células madre hematopoyéticas con el compuesto de uno cualquiera de los aspectos o las
15 realizaciones anteriores, en el que la primera población de células madre hematopoyéticas presenta un potencial funcional de células madre hematopoyéticas después de dos o más días que es mayor que el de una población de control de células madre hematopoyéticas cultivadas en las mismas condiciones y durante el mismo tiempo que la primera población de
20 células madre hematopoyéticas, pero no en contacto con el compuesto.

En una realización, dicho método para expandir células madre hematopoyéticas comprende (a) proporcionar una población de células de partida que comprende células madre hematopoyéticas y (b) cultivar dicha población de células de partida *ex vivo* en presencia de un compuesto de
25 agente antagonista de AHR de uno cualquiera de los aspectos o las

realizaciones anteriores.

La población de células de partida que comprende células madre hematopoyéticas se seleccionará por parte de la persona experta en la materia según el uso previsto. Se han descrito diversas fuentes de células que
5 comprenden células madre hematopoyéticas en la técnica, incluyendo médula ósea, sangre periférica, sangre del cordón umbilical neonatal, placenta u otras fuentes, tales como hígado, particularmente hígado fetal.

La población celular primero se puede someter a etapas de enriquecimiento o purificación, incluyendo la selección negativa y/o positiva de
10 células en base a marcadores celulares específicos con el fin de proporcionar la población de células de partida. Los métodos para aislar dicha población de células de partida en base a marcadores celulares específicos pueden usar una tecnología de clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS) también denominada citometría de flujo o sustrato sólido o insoluble al que se
15 unen anticuerpos o ligandos que interactúan con marcadores de superficie celulares específicos. Por ejemplo, las células se pueden poner en contacto con un sustrato sólido (por ejemplo, columna de perlas, matraces, partículas magnéticas) que contiene los anticuerpos y se retira toda célula no unida. Cuando se usa un sustrato sólido que comprende perlas magnéticas o
20 paramagnéticas, las células unidas a las perlas se pueden aislar con facilidad por medio de un separador magnético.

En una realización, dicha población de células de partida está enriquecida en un fenotipo de marcador celular deseable (por ejemplo, CD34+, CD133+, CD90+) o en base al eflujo de colorantes, tales como rodamina,
25 Hoechst o actividad de aldehído deshidrogenasa. En una realización

específica, dicha población de células de partida está enriquecida en células CD34+. Los métodos para enriquecer la población de glóbulos sanguíneos en células CD34+ incluyen kits comercializados por Miltenyi Biotec (kit de aislamiento directo de CD34+, Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Alemania) o
 5 por Baxter (Isolex 3000).

En algunas realizaciones, las células madre hematopoyéticas son células madre hematopoyéticas CD34+. En algunas realizaciones, las células madre hematopoyéticas son células madre hematopoyéticas CD90+. En algunas realizaciones, las células madre hematopoyéticas son células madre hematopoyéticas CD45RA-.
 10 En algunas realizaciones, las células madre hematopoyéticas son células madre hematopoyéticas CD34+CD90+. En algunas realizaciones, las células madre hematopoyéticas son células madre hematopoyéticas CD34+CD45RA-. En algunas realizaciones, las células madre hematopoyéticas son células madre hematopoyéticas CD90+CD45RA-.
 15 En algunas realizaciones, las células madre hematopoyéticas son células madre hematopoyéticas CD34+CD90+CD45RA-.

En algunas realizaciones, las células madre hematopoyéticas son células de mamíferos, tales como células humanas. En algunas realizaciones, las células humanas son células CD34+, tales como las células CD34+ son
 20 células CD34+, CD34+CD38-, CD34+CD38-CD90+, CD34+CD38-CD90+CD45RA-, CD34+CD38-CD90+CD45RA-CD49F+ o CD34+CD90+CD45RA-.

En algunas realizaciones, las células madre hematopoyéticas se obtienen de sangre del cordón umbilical humano, sangre periférica humana
 25 movilizada o médula ósea humana. Las células madre hematopoyéticas se

pueden aislar de nuevo, por ejemplo, del ser humano o se pueden haber crioconservado previamente.

La cantidad de sangre del cordón umbilical de un único nacimiento a menudo es inadecuada para someter a tratamiento a un adulto o un niño mayor. Una ventaja de los métodos de expansión que usan los compuestos de la invención o un agente capaz de regular por disminución la actividad y/o la expresión del receptor de hidrocarburos de arilo y/o un efecto corriente abajo de la vía del receptor de hidrocarburos de arilo, es que permite la producción de una cantidad suficiente de células madre hematopoyéticas de solo una unidad de sangre del cordón umbilical.

Por consiguiente, en una realización, la población de células de partida se deriva de glóbulos sanguíneos del cordón umbilical neonatal que se han enriquecido en células CD34+. En una realización relacionada, dicha población de células de partida se deriva de una o dos unidades de sangre del cordón umbilical.

En otra realización, la población de células de partida se deriva de glóbulos sanguíneos periféricos movilizados humanos que se han enriquecido en células CD34+. En una realización relacionada, dicha población de células de partida se deriva de glóbulos sanguíneos periféricos movilizados humanos aislados de solo un paciente.

Dicha población de células de partida enriquecidas en células CD34+ pueden contener preferentemente al menos aproximadamente el 50 % de células CD34+, en algunas realizaciones, más de aproximadamente el 90 % de células CD34+ y pueden comprender entre 10^5 y 10^9 de células nucleadas.

La población de células de partida se puede usar directamente para la

expansión o se puede congelar y almacenar para usar en una fecha posterior.

Las condiciones para cultivar la población de células de partida para la expansión de las células madre hematopoyéticas variará, entre otros, según la población de células de partida, la cantidad final deseada de células y la
5 proporción final deseada de HSC.

En una realización, las condiciones de cultivo comprenden el uso de otras citocinas y factores de crecimiento, generalmente conocidos en la técnica para la expansión de las células madre hematopoyéticas. Tales citocinas y factores de crecimiento incluyen, sin limitación, IL-1, IL-3, IL-6, IL-11, G-CSF,
10 GM-CSF, SCF, FIT3-L, trombopoyetina (TPO), eritropoyetina y los análogos de las mismas. Tal como se usa en el presente documento, los “análogos” incluyen cualquier variante estructural de las citocinas y los factores de crecimiento que tienen la actividad biológica como las formas naturales, incluyendo, sin limitación, variantes con mayor o menor actividad biológica en
15 comparación con las formas naturales o agonistas del receptor de citocina, tales como un anticuerpo agonista contra el receptor de TPO (por ejemplo, VB22B sc(Fv)2, según se detalla en la publicación de patente WO 2007/145227 y similares). Las combinaciones de citocinas y factores de crecimiento se seleccionan para expandir HSC y células progenitoras, al tiempo que limitan la
20 producción de células terminalmente diferenciadas. En una realización específica, una o más citocinas y factores de crecimiento se seleccionan del grupo que consiste en SCF, FIT3-L y TPO. En una realización específica, se usa al menos TPO en un medio libre de suero en condiciones apropiadas para la expansión de HSC. En una realización relacionada, se usa una mezcla de
25 IL6, SCF, FIT3-L y TPO en el método para expandir HSC en combinación con

el compuesto de la presente divulgación.

La expansión de HSC se puede llevar a cabo en un medio basal, que se puede suplementar con mezclas de citocinas y factores de crecimiento. Un medio basal normalmente comprende aminoácidos, fuentes de carbono, 5 vitaminas, proteínas séricas (por ejemplo, albúmina), sales inorgánicas, cationes divalentes, tampones y cualquier otro elemento adecuado para su uso en la expansión de HSC. Los ejemplos de tal medio basal adecuado para un método de expansión de HSC incluyen, sin limitación, StemSpan® SFEM—medio de expansión libre de suero (StemCell Technologies, Vancouver, 10 Canadá), StemSpan® H3000—medio definido (StemCell Technologies, Vancouver, Canadá), CellGro® SCGM (CellGenix, Friburgo, Alemania), StemPro®-34 SFM (Invitrogen).

En una realización, el compuesto de la presente divulgación se administra durante el método de expansión de dicha población de células de 15 partida en una concentración adecuada para la expansión de HSC. En una realización específica, dicho compuesto o agente de modulación de AHR se administra a una concentración comprendida entre 1 pM y 100 µM, por ejemplo, entre 10 pM y 10 µM o entre 100 pM y 1 µM.

En una realización en la que la población de células de partida consiste 20 esencialmente en células enriquecidas en CD34+ de una o dos unidades de sangre del cordón umbilical, las células se cultivan en condiciones para la expansión de HSC de aproximadamente 3 días a aproximadamente 90 días, por ejemplo, entre 7 y 2 días y/o hasta la expansión indicada en veces y se obtienen poblaciones celulares características. En una realización específica, 25 las células se cultivan en condiciones para la expansión de HSC no más de 21

días, 14 días o 7 días.

En una realización, la población de células de partida se cultiva durante un tiempo suficiente para alcanzar una cantidad absoluta de células CD34+ de al menos 10^5 , 10^6 , 10^7 , 10^8 o 10^9 células. En otra realización, dicha población de
5 células de partida se cultiva durante un tiempo suficiente para una expansión de 10 a 50.000 veces de células CD34+, por ejemplo, una expansión entre 100 y 10.000 veces, por ejemplo, una expansión entre 50 y 1.000 veces.

La población celular obtenida después del método de expansión se puede usar sin una posterior purificación o se puede someter a posteriores
10 etapas de purificación o selección.

La población celular, a continuación, se puede lavar para retirar el compuesto de la presente divulgación y/o cualquier otro componente del cultivo celular y se puede resuspender en un medio de suspensión celular adecuado para su uso a corto plazo o en un medio de almacenamiento a largo plazo, por
15 ejemplo, un medio adecuado para la crioconservación.

Población celular con células madre hematopoyéticas expandidas obtenidas mediante el método de expansión y las composiciones terapéuticas

En otro aspecto, la divulgación presenta una composición que
20 comprende una población de células madre hematopoyéticas, en la que las células madre hematopoyéticas o las progenitoras de las mismas se han puesto en contacto con el compuesto de uno cualquiera de los aspectos o las realizaciones anteriores, expandiendo de este modo las células madre hematopoyéticas o las progenitoras de las mismas.

25 La invención proporciona, además, una población celular con células

madre hematopoyéticas expandidas obtenibles u obtenidas mediante el método de expansión descrito anteriormente. En una realización, tal población celular se resuspende en un medio farmacéuticamente aceptable adecuado para la administración a un receptor mamífero, proporcionando de este modo una
5 composición terapéutica.

El compuesto, según se define en la presente divulgación, permite la expansión de HSC, por ejemplo, de solo una o dos unidades de sangre del cordón umbilical, para proporcionar una población celular cuantitativa y cualitativamente adecuada para un injerto eficaz a corto y a largo plazo en un
10 paciente humano que lo necesita. En una realización, la presente divulgación se refiere a una composición terapéutica que comprende una población celular con HSC expandidas derivadas de no más de una o dos unidades de sangre del cordón umbilical. En una realización, la presente divulgación se refiere a una composición terapéutica que contiene una cantidad total de células de al
15 menos aproximadamente 10^5 , al menos aproximadamente 10^6 , al menos aproximadamente 10^7 , al menos aproximadamente 10^8 o al menos aproximadamente 10^9 células con aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 100 %, por ejemplo, entre aproximadamente el 43 % y aproximadamente el 80 %, de células totales que son células CD34+. En
20 determinadas realizaciones, dicha composición contiene entre el 20-100 %, por ejemplo, entre el 43-80 %, de células totales que son CD34+CD90+CD45RA-.

En algunas realizaciones, las células madre hematopoyéticas son células madre hematopoyéticas CD34+. En algunas realizaciones, las células madre hematopoyéticas son células madre hematopoyéticas CD90+. En
25 algunas realizaciones, las células madre hematopoyéticas son células madre

hematopoyéticas CD45RA-. En algunas realizaciones, las células madre hematopoyéticas son células madre hematopoyéticas CD34+CD90+. En algunas realizaciones, las células madre hematopoyéticas son células madre hematopoyéticas CD34+CD45RA-. En algunas realizaciones, las células madre hematopoyéticas son células madre hematopoyéticas CD90+CD45RA-. En algunas realizaciones, las células madre hematopoyéticas son células madre hematopoyéticas CD34+CD90+CD45RA-.

En algunas realizaciones, las células madre hematopoyéticas de la composición terapéutica son células de mamíferos, tales como células humanas. En algunas realizaciones, las células humanas son células CD34+, tales como las células CD34+ son células CD34+, CD34+CD38-, CD34+CD38-CD90+, CD34+CD38-CD90+CD45RA-, CD34+CD38-CD90+CD45RA-CD49F+ o CD34+CD90+CD45RA-.

En algunas realizaciones, las células madre hematopoyéticas de la composición terapéutica se obtienen de sangre del cordón umbilical humano, sangre periférica humana movilizada o médula ósea humana. Las células madre hematopoyéticas se pueden aislar de nuevo, por ejemplo, del ser humano o se pueden haber crioconservado previamente.

Métodos de tratamiento

Tal como se describe en el presente documento, la terapia de trasplante de las células madre hematopoyéticas se puede administrar a un sujeto que necesita tratamiento para poblar o repoblar uno o más tipos de glóbulos sanguíneos, tales como un linaje de glóbulos sanguíneos que es deficiente o defectuoso en un paciente que padece un trastorno de las células madre. Las células madre hematopoyéticas y progenitoras presentan multipotencia y, por

tanto, pueden diferenciarse en múltiples linajes de sangre diferentes que incluyen, pero sin limitación, granulocitos (por ejemplo, promielocitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos), eritrocitos (por ejemplo, reticulocitos, eritrocitos), trombocitos (por ejemplo, megacarioblastos, megacariocitos productores de plaquetas, plaquetas), monocitos (por ejemplo, monocitos, macrófagos), células dendríticas, microglías, osteoclastos y linfocitos (por ejemplo, células NK, linfocitos B y linfocitos T). Las células madre hematopoyéticas son capaces, de manera adicional, de autorrenovarse y, por tanto, pueden dar origen a células hijas que tienen un potencial equivalente a la célula madre y también presentan la capacidad de reintroducirse en un receptor de trasplante, tras lo que estas migran de manera dirigida al nicho de las células madre hematopoyéticas y restablecen la hematopoyesis productiva y sostenida. Por tanto, las células madre hematopoyéticas y progenitoras representan una modalidad terapéutica útil para el tratamiento de una amplia gama de trastornos en los que un paciente tiene una deficiencia o defecto en un tipo celular del linaje hematopoyético. La deficiencia o el defecto pueden estar causados, por ejemplo, por agotamiento de una población de células endógenas del sistema hematopoyético debido a la administración de un agente quimioterapéutico (por ejemplo, en el caso de un paciente que padece un cáncer, tal como un cáncer hematológico descrito en el presente documento). La deficiencia o el defecto pueden estar causados, por ejemplo, por agotamiento de una población de células hematopoyéticas endógenas debido a la actividad de células inmunitarias autorreactivas, tales como linfocitos T o linfocitos B que reaccionan de forma cruzada con autoantígenos (por ejemplo, en el caso de un paciente que padece un trastorno

autoinmunitario, tal como un trastorno autoinmunitario descrito en el presente documento). De manera adicional o como alternativa, la deficiencia o el defecto en la actividad celular puede estar causado por una expresión aberrante de una enzima (por ejemplo, en el caso de un paciente que padece diversos trastornos metabólicos, tales como un trastorno metabólico descrito en el presente documento).

Por tanto, las células madre hematopoyéticas se pueden administrar a un paciente con defecto o deficiente en uno o más tipos celulares del linaje hematopoyético con el fin de reconstituir la población defectuosa o deficiente de células *in vivo*, sometiendo a tratamiento de este modo la dolencia asociada al defecto o el agotamiento en la población de glóbulos sanguíneos endógenos. Las células madre hematopoyéticas y progenitoras se pueden usar para someter a tratamiento, por ejemplo, una hemoglobinopatía no maligna (por ejemplo, una hemoglobinopatía seleccionada del grupo que consiste en anemia de células falciformes, talasemia, anemia de Fanconi, anemia aplásica y síndrome de Wiskott-Aldrich). En estos casos, por ejemplo, una población de células madre hematopoyéticas se puede expandir *ex vivo* mediante el cultivo de las células en presencia de un antagonista del receptor de hidrocarburos de arilo descrito en el presente documento. Las células madre hematopoyéticas así expandidas, a continuación, se pueden administrar a un paciente, en el que las células pueden migrar de manera dirigida a un nicho de células madre hematopoyéticas y reconstituir una población de células que están dañadas o son deficientes en el paciente.

Las células madre hematopoyéticas o progenitoras movilizadas a la sangre periférica de un sujeto se pueden extraer (por ejemplo, obtener o

recoger) del sujeto por medio de cualquier técnica adecuada. Por ejemplo, las células madre hematopoyéticas o progenitoras se pueden extraer por medio de una extracción de sangre. En algunas realizaciones, las células madre hematopoyéticas o progenitoras movilizadas a la sangre periférica de un sujeto, según se contempla en el presente documento, se pueden obtener (es decir, recoger) usando aféresis. En algunas realizaciones, la aféresis se puede usar para enriquecer la sangre de un donante con células madre hematopoyéticas o progenitoras movilizadas.

De manera adicional o como alternativa, las células madre hematopoyéticas y progenitoras se pueden usar para someter a tratamiento una inmunodeficiencia, tal como una inmunodeficiencia congénita. De manera adicional o como alternativa, las composiciones y los métodos descritos en el presente documento se pueden usar para someter a tratamiento una inmunodeficiencia adquirida (por ejemplo, una inmunodeficiencia adquirida seleccionada del grupo que consiste en VIH y sida). En estos casos, por ejemplo, una población de células madre hematopoyéticas se puede expandir *ex vivo* mediante el cultivo de las células en presencia de un antagonista del receptor de hidrocarburos de arilo descrito en el presente documento. Las células madre hematopoyéticas así expandidas se pueden administrar, a continuación, a un paciente, en el que las células pueden migrar de manera dirigida a un nicho de células madre hematopoyéticas y reconstituir una población de células inmunitarias (por ejemplo, linfocitos T, linfocitos B, células NK u otras células inmunitarias) que están dañadas o son deficientes en el paciente.

Las células madre hematopoyéticas y progenitoras también se pueden

usar para someter a tratamiento un trastorno metabólico (por ejemplo, un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en tesarismosis de glucógeno, mucopolisacaridosis, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Hurlers, esfingolipidosis, síndrome de Sly, alfa-manosidosis, X-ALD, aspartilglucosaminuria, enfermedad de Wolman, leucodistrofia metacromática infantil tardía, enfermedad de tipo C de Niemann Pick, enfermedad de tipo B de Niemann Pick, Tay Sachs juvenil, Tay Sachs infantil, Sandhoff juvenil, Sandhoff infantil, gangliosidosis de GM1, MPSIV (Morquio), formas presintomáticas o más moderadas de leucodistrofia de células globoides, Krabbe infantil en neonatos y asintomática, fucosidosis de diagnóstico precoz, Fabry, MPSIS, MPSIH/S, MPSII, MPSVI junto con ERT o en el que los aloanticuerpos atenúan la eficacia de ERT, Pompe, en el que los aloanticuerpos atenúan la eficacia de ERT, mucopolipidosis II y leucodistrofia metacromática). En estos casos, por ejemplo, una población de células madre hematopoyéticas se puede expandir ex vivo mediante el cultivo de las células en presencia de un antagonista del receptor de hidrocarburos de arilo descrito en el presente documento. Las células madre hematopoyéticas así expandidas, a continuación, se pueden administrar a un paciente, en el que las células pueden migrar de manera dirigida a un nicho de células madre hematopoyéticas y reconstituir una población de células hematopoyéticas que están dañadas o son deficientes en el paciente.

De manera adicional o como alternativa, las células madre hematopoyéticas o progenitoras se pueden usar para someter a tratamiento una neoplasia maligna o un trastorno proliferativo, tal como un cáncer hematológico o una enfermedad mieloproliferativa. En el caso de tratamiento

de cáncer, por ejemplo, una población de células madre hematopoyéticas se puede expandir *ex vivo* mediante el cultivo de las células en presencia de un antagonista del receptor de hidrocarburos de arilo descrito en el presente documento. Las células madre hematopoyéticas así expandidas, a
5 continuación, se pueden administrar a un paciente, en el que las células pueden migrar de manera dirigida a un nicho de células madre hematopoyéticas y reconstituir una población de células que están dañadas o son deficientes en el paciente, tal como una población de células hematopoyéticas que está dañada o es deficiente debido a la administración de
10 uno o más agentes quimioterapéuticos al paciente. En algunas realizaciones, las células madre hematopoyéticas o progenitoras se pueden infundir en un paciente con el fin de repoblar una población de células agotadas durante la erradicación de las células de cáncer, tal como durante la quimioterapia sistémica. Los cánceres hematológicos de ejemplo que se pueden someter a
15 tratamiento por medio de la administración de las células madre hematopoyéticas y progenitoras de acuerdo con las composiciones y los métodos descritos en el presente documento son leucemia mielógena aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple, linfoma de linfocitos B grandes difusos y linfoma no
20 hodgkiniano, así como otras afecciones cancerosas, incluyendo neuroblastoma.

Las enfermedades adicionales que se pueden someter a tratamiento por medio de la administración de las células madre hematopoyéticas y progenitoras a un paciente incluyen, sin limitación, deficiencia de adenosina
25 desaminasa e inmunodeficiencia combinada grave, síndrome de

hiperinmunoglobulina M, enfermedad de Chediak-Higashi, linfohistiocitosis hereditaria, osteopetrosis, osteogénesis imperfecta, tesarismosis, talasemia mayor, esclerosis sistémica, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple y artritis reumatoide juvenil.

5 Además, la administración de las células madre hematopoyéticas y progenitoras se puede usar para someter a tratamiento trastornos autoinmunitarios. En algunas realizaciones, después de la infusión en un paciente, las células madre hematopoyéticas y progenitoras trasplantadas pueden migrar de manera dirigida a un nicho de células madre, tal como la
10 médula ósea, y establecer una hematopoyesis productiva. Esto, a su vez, puede reconstituir una población de células agotada durante la erradicación de células autoinmunitarias, que se puede producir debido a la actividad de linfocitos autorreactivos (por ejemplo, linfocitos T autorreactivos y/o linfocitos B autorreactivos). Las enfermedades autoinmunitarias que se pueden someter a
15 tratamiento por medio de la administración de las células madre hematopoyéticas y progenitoras a un paciente incluyen, sin limitación, psoriasis, artritis psoriásica, diabetes *mellitus* de tipo 1 (diabetes de tipo 1), artritis reumatoide (RA), lupus sistémico humano (SLE), esclerosis múltiple (MS), enfermedad intestinal inflamatoria (IBD), colitis linfocítica, encefalomiелitis
20 diseminada aguda (ADEM), enfermedad de Addison, alopecia universal, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos de antifosfolípidos (APS), anemia aplásica, anemia hemolítica autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad autoinmunitaria del oído interno (AIED), síndrome linfoproliferativo autoinmunitario (ALPS), ooforitis autoinmunitaria, enfermedad de Balo,
25 enfermedad de Behcet, pénfigo ampolloso, cardiomiopatía, enfermedad de

Chagas, síndrome disfuncional inmunitario de fatiga crónica (CFIDS), polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, enfermedad de Crohn, pénfigo cicatricial, dermatitis herpetiforme por celiaquía, enfermedad de aglutinina fría, síndrome de CREST, enfermedad de Degos, lupus discoide, 5 disautonomía, endometriosis, crioglobulinemia mixta esencial, fibromiositis por fibromialgia, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Grave, síndrome de Guillain-Barre (GBS), tiroiditis de Hashimoto, hidradenitis supurativa, enfermedad equimótica trombocitopénica idiopática y/o aguda, fibrosis pulmonar idiopática, neuropatía de IgA, cistitis intersticial, artritis juvenil, 10 enfermedad de Kawasaki, liquen plano, enfermedad de Lyme, enfermedad de Menière, enfermedad del tejido conectivo mixta (MCTD), miastenia grave, neuromiotonía, síndrome de mioclonía opsoclona (OMS), neuritis óptica, tiroiditis de Ord, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, policondritis, polimiositis y dermatomiositis, cirrosis biliar primaria, poliarteritis nodosa, síndromes 15 poliglandulares, polimialgia reumática, agammaglobulinemia primaria, fenómeno de Raynaud, síndrome de Reiter, fiebre reumática, sarcoidosis, esclerodermia, síndrome de Sjögren, síndrome de la persona rígida, arteritis de Takayasu, arteritis temporal (también conocida como "arteritis de células gigantes"), colitis ulcerosa, colitis colagenosa, uveítis, vasculitis, vitiligo, 20 vulvodinia ("vestibulitis vulvar") y granulomatosis de Wegener.

La terapia de trasplante de células madre hematopoyéticas se puede usar, de manera adicional, para someter a tratamiento trastornos neurológicos, tales como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, deterioro 25 cognitivo leve, amiloidosis, demencia relacionada con el sida, encefalitis, ACV,

traumatismo craneoencefálico, epilepsia, trastornos del estado de ánimo y demencia. Tal como se describe en el presente documento, tras el trasplante en un paciente, las células madre hematopoyéticas pueden migrar al sistema nervioso central y diferenciarse, por ejemplo, en células microgliales, reconstituyendo de este modo una población de células que pueden estar dañadas o ser deficientes en un paciente que padece un trastorno neurológico. En estos casos, por ejemplo, una población de células madre hematopoyéticas se puede expandir *ex vivo* mediante el cultivo de las células en presencia de un antagonista del receptor de hidrocarburos de arilo descrito en el presente documento. Las células madre hematopoyéticas así expandidas, a continuación, se pueden administrar a un paciente que padece un trastorno neurológico, en el que las células pueden migrar de manera dirigida al sistema nervioso central, tal como el cerebro del paciente, y reconstituir una población de células hematopoyéticas (por ejemplo, células microgliales) que están dañadas o son deficientes en el paciente.

Tal como se describe en el presente documento, la terapia de trasplante de células madre hematopoyéticas se puede administrar a un sujeto que necesita tratamiento para poblar o repoblar uno o más tipos de glóbulos sanguíneos, tales como un linaje de glóbulos sanguíneos que es deficiente o defectuoso en un paciente que padece un trastorno de las células madre. Las células madre hematopoyéticas y progenitoras presentan multipotencia y, por tanto, se pueden diferenciar en múltiples linajes de sangre diferentes que incluyen, en una realización, microglías.

Los métodos desvelados en el presente documento para someter a tratamiento trastornos en un sujeto que lo necesita comprenden la

- administración de una población expandida de células madre hematopoyéticas a un sujeto que lo necesita. En una realización, la cantidad de células madre hematopoyéticas expandidas administradas al sujeto es igual a o mayor que la cantidad de células madre hematopoyéticas necesarias para lograr un beneficio terapéutico. En una realización, la cantidad de células madre hematopoyéticas expandidas administradas al sujeto es mayor que la cantidad de células madre hematopoyéticas necesarias para lograr un beneficio terapéutico. En una realización, el beneficio terapéutico logrado es proporcional a la cantidad de células madre hematopoyéticas expandidas que se administran.
- 10 Una dosis de la composición de células madre hematopoyéticas expandidas de la divulgación se cree que ha logrado un beneficio terapéutico si alivia un signo o un síntoma de la enfermedad. El signo o el síntoma de la enfermedad puede comprender uno o más biomarcadores asociados a la enfermedad o uno o varios síntomas clínicos de la enfermedad.
- 15 Por ejemplo, la administración de la composición de células madre hematopoyéticas expandidas puede dar como resultado la reducción de un biomarcador que es elevado en individuos que padecen la enfermedad o elevar el nivel de un biomarcador que está reducido en individuos que padecen la enfermedad.
- 20 Por ejemplo, la administración de la composición de células madre hematopoyéticas expandidas de la divulgación puede elevar el nivel de una enzima que está reducida en un individuo que padece un trastorno metabólico. Este cambio en el nivel de biomarcador puede ser parcial o el nivel del biomarcador puede volver a niveles normalmente observados en individuos
- 25 sanos.

Selección de donantes y pacientes

En algunas realizaciones, el paciente es el donante. En tales casos, las células hematopoyéticas o progenitoras extraídas se pueden reinfundir en el paciente, de tal manera que las células puedan migrar de manera dirigida
5 posteriormente al tejido hematopoyético y establecer una hematopoyesis productiva, poblando o repoblando de este modo una línea de células que es defectuosa o deficiente en el paciente (por ejemplo, una población de megacariocitos, trombocitos, plaquetas, eritrocitos, mastocitos, mieloblastos, basófilos, neutrófilos, eosinófilos, microglías, granulocitos, monocitos,
10 osteoclastos, células que presentan antígeno, macrófagos, células dendríticas, linfocitos citolíticos naturales, linfocitos T y linfocitos B). En este entorno, las células hematopoyéticas o progenitoras trasplantadas son las menos probables a someterse a rechazo de injerto, ya que las células infundidas se derivan del paciente y expresan los mismos antígenos de HLA de clase I y clase II, según
15 se expresa por el paciente.

Como alternativa, el paciente y el donante pueden ser distintos. En algunas realizaciones, el paciente y el donante están relacionados y, por ejemplo, pueden tener compatibilidad de HLA. Tal como se describe en el presente documento, los pares de donante-receptor con compatibilidad de HLA
20 tienen un menor riesgo de rechazo de injerto, ya que es menos probable que los linfocitos T y las células NK endógenos dentro del receptor del trasplante reconozcan el injerto de células madre hematopoyéticas o progenitoras como extraño y, por tanto, es menos probable que den una respuesta inmunitaria contra el trasplante. Los pares de donante-receptor con compatibilidad de HLA
25 de ejemplo son donantes y receptores que están genéticamente relacionados,

tales como los pares de donante-receptor familiares (por ejemplo, pares de donante-receptor hermanos).

En algunas realizaciones, el paciente y el donante no tienen compatibilidad de HLA, que se produce cuando al menos un antígeno de HLA, en particular, con respecto a HLA-A, HLA-B y HLA-DR, no es compatible entre el donante y el receptor. A fin de reducir la probabilidad de rechazo de injerto, por ejemplo, un haplotipo puede ser compatible entre el donante y el receptor y el otro puede no ser compatible.

Administración y dosificación de células madre hematopoyéticas o progenitoras

Las células madre hematopoyéticas y progenitoras descritas en el presente documento se pueden administrar a un sujeto, tal como un sujeto mamífero (por ejemplo, un sujeto humano) que padece una enfermedad, una afección o un trastorno descritos en el presente documento, mediante una o más vías de administración. Por ejemplo, las células madre hematopoyéticas descritas en el presente documento se pueden administrar a un sujeto mediante infusión intravenosa. Las células madre hematopoyéticas se pueden administrar en cualquier dosificación adecuada. Los ejemplos no limitantes de dosificaciones incluyen aproximadamente 1×10^5 células CD34+/kg de receptor a aproximadamente 1×10^8 células CD34+/kg (por ejemplo, de aproximadamente 2×10^5 células CD34+/kg a aproximadamente 9×10^7 células CD34+/kg, de aproximadamente 3×10^5 células CD34+/kg a aproximadamente 8×10^7 células CD34+/kg, de aproximadamente 4×10^5 células CD34+/kg a aproximadamente 7×10^7 células CD34+/kg, de aproximadamente 5×10^5 células CD34+/kg a aproximadamente 6×10^7 células CD34+/kg, de

aproximadamente 5×10^5 células CD34+/kg a aproximadamente 1×10^8 células CD34+/kg, de aproximadamente 6×10^5 células CD34+/kg a aproximadamente 1×10^8 células CD34+/kg, de aproximadamente 7×10^5 células CD34+/kg a aproximadamente 1×10^8 células CD34+/kg, de aproximadamente 8×10^5 células CD34+/kg a aproximadamente 1×10^8 células CD34+/kg, de aproximadamente 9×10^5 células CD34+/kg a aproximadamente 1×10^8 células CD34+/kg, de aproximadamente 1×10^7 células CD34+/kg a aproximadamente 1×10^8 células CD34+/kg o de aproximadamente 1×10^6 células CD34+/kg a aproximadamente 1×10^7 células CD34+/kg, entre otras).

10 Las células madre hematopoyéticas o progenitoras y las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden administrar a un sujeto en una o más dosis. Cuando se administran múltiples dosis, se pueden proporcionar dosis posteriores uno o más días, semanas, meses o años después de la dosis inicial.

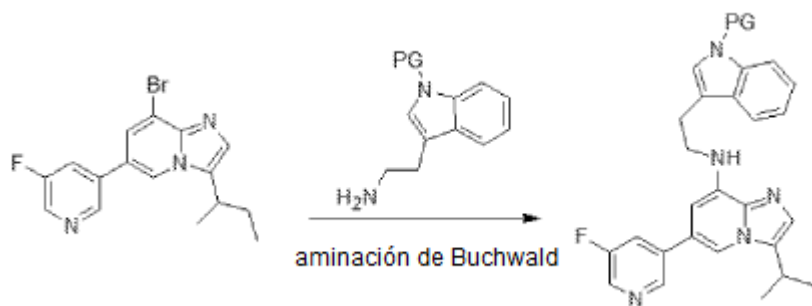
15 Ejemplos

Los siguientes ejemplos se exponen para proporcionar a los expertos en la materia una descripción de cómo se pueden usar, elaborar y evaluar las composiciones y los métodos descritos en el presente documento y pretenden ser puramente ejemplares y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran su invención.

20 Ejemplo 1. Síntesis del compuesto (5)

El compuesto (5) se puede sintetizar, por ejemplo, usando un proceso de aminación de Hartwig-Buchwald que incluye el acoplamiento de un precursor halogenado de imidazopiridina con un 2-aminoetilindol protegido, tal como se muestra en el Esquema 8 a continuación.

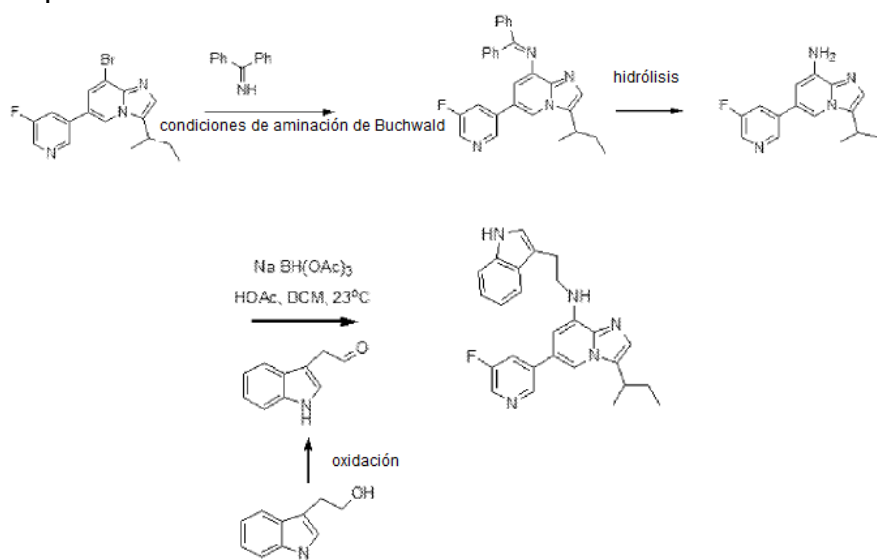
Esquema 8.



La desprotección del aducto resultante, por ejemplo, usando métodos de desprotección convencionales conocidos en la técnica, puede producir el
5 compuesto (5).

Como alternativa, el procedimiento de aminación-hidrólisis en tándem destacado en el Esquema 9, a continuación, se puede usar para sintetizar el compuesto (5).

Esquema 9.



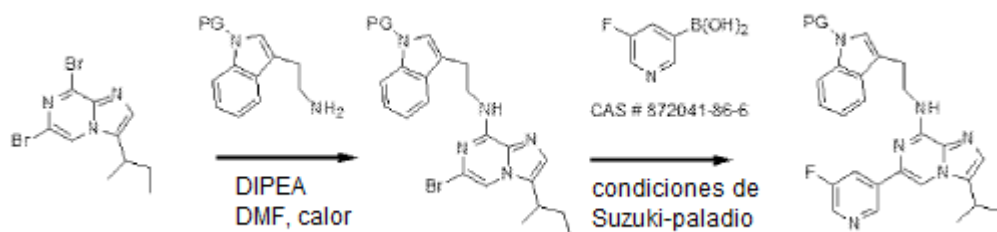
10

Ejemplo 2. Síntesis del compuesto (16)

De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, el compuesto (16) se puede sintetizar por medio de un proceso de Hartwig-Buchwald, seguido de

un acoplamiento de Suzuki y una desprotección de indol, tal como se muestra en el Esquema 10 a continuación.

Esquema 10.



5 Ejemplo 3. Capacidad de los compuestos (5) y (16) de expandir las células madre hematopoyéticas

A fin de determinar la capacidad de los compuestos (5) y (16) de inhibir la actividad del receptor de hidrocarburos de arilo y de inducir la proliferación de las células madre hematopoyéticas, se realizó una serie de experimentos de expansión de HSC. En el primer experimento, se evaluaron los compuestos (5) y (16) para determinar su capacidad de atenuar la señalización del receptor de hidrocarburos de arilo. Para este fin, los hepatocitos HepG2 se transfectaron transitoriamente con un constructo de indicador de luciferasa con el control de un promotor que responde a la transducción de señales del receptor de hidrocarburos de arilo. Las células se cultivan en placas a una densidad de 25.000 células por pocillo en una placa de microtitulación. Las células HepG2 se sometieron a tratamiento de inmediato con el compuesto (5) o (16) en ausencia (FIG. 1) o presencia (FIG. 2) del agonista del receptor de hidrocarburos de arilo, VAF347 (80 nM). La actividad de la luciferasa se analizó posteriormente seis horas después del cultivo en placa.

Tal como se muestra en las FIG. 1 y 2, los compuestos (5) y (16) eran

capaces de suprimir la actividad del receptor de hidrocarburos de arilo incluso en presencia del activador VAF347.

A fin de evaluar la capacidad de los compuestos (5) y (16) de inducir la proliferación de las células madre hematopoyéticas, se cultivó en placas una población de células mononucleares de sangre periférica enriquecidas en células CD34+ a una densidad de 2.350 células por pocillo (50 µl) en una placa de microtitulación en presencia de cada compuesto. Se evaluó el porcentaje de células madre hematopoyéticas CD34+ siete días después del cultivo en placas inicial. Los resultados de este experimento se presentan en la FIG. 3. Tal como se muestra en el presente documento, los compuestos (5) y (16) eran capaces de potenciar el crecimiento de células madre hematopoyéticas de una manera dependiente de la dosis. Los compuestos de la Fórmula (I) y (II) descritos en el presente documento se pueden usar, por tanto, para expandir las células madre hematopoyéticas *ex vivo* con el fin de obtener suficientes cantidades de tales células para aplicaciones *in vivo*.

De manera sorprendente, los compuestos (5) y (16) eran capaces de promover la expansión de las células madre hematopoyéticas con una potencia mayor que aquella presentada para StemRegenin1 (SR1), que se describe, por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 8.927.281, que se incorpora en el presente documento por referencia. Se espera que esta diferencia en la actividad biológica tenga un beneficio clínico significativo, ya que se puede usar una cantidad reducida de antagonistas del receptor de hidrocarburos de arilo de acuerdo con las Fórmulas (I) y (II) descritas en el presente documento con respecto a SR1 para preparar una población amplificada de células madre hematopoyéticas adecuada para el trasplante a un paciente que lo necesita

(por ejemplo, según se describe en el Ejemplo 4 a continuación).

Ejemplo 4. Administración de células madre hematopoyéticas a un paciente humano que lo necesita

Usando los métodos desvelados en el presente documento, se puede
5 administrar una población de células madre hematopoyéticas que se ha
expandido *ex vivo* usando los antagonistas del receptor de hidrocarburos de
arilo de la Fórmula (I) o (II) a un paciente humano que necesita terapia de
trasplante de células madre hematopoyéticas. Antes del trasplante, se puede
cultivar una población de células madre hematopoyéticas en presencia del
10 antagonista del receptor de hidrocarburos de arilo durante uno o más días (por
ejemplo, durante uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o
más días, renovando el medio de cultivo según sea necesario). La población de
células madre hematopoyéticas se puede expandir entre 1×10^6 y 1×10^{12}
células madre hematopoyéticas antes de la infusión en el paciente que necesita
15 terapia de trasplante.

Después de la conclusión del proceso de expansión, el paciente puede
recibir una infusión (por ejemplo, una infusión intravenosa) de las células madre
hematopoyéticas expandidas exógenas, tal como a través de un facultativo que
realizó la expansión *ex vivo* o de un médico diferente. Al paciente, a
20 continuación, se le puede administrar una infusión de células madre
hematopoyéticas autólogas, singénicas o alogénicas, por ejemplo, a una
dosificación de 1×10^3 a 1×10^9 células madre hematopoyéticas/kg. El injerto del
trasplante de células madre hematopoyéticas se puede controlar, por ejemplo,
mediante la detección de un aumento de la concentración de las células madre
25 hematopoyéticas o las células del linaje hematopoyético (tales como

megacariocitos, trombocitos, plaquetas, eritrocitos, mastocitos, mioblastos, basófilos, neutrófilos, eosinófilos, microglías, granulocitos, monocitos, osteoclastos, células que presentan antígeno, macrófagos, células dendríticas, linfocitos citolíticos naturales, linfocitos T y linfocitos B) en una muestra de

5 sangre aislada del paciente después de la administración del trasplante. Este análisis se puede llevar a cabo, por ejemplo, de 1 hora a 6 meses o más, después de la terapia de trasplante de células madre hematopoyéticas (por ejemplo, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 11 horas, 12 horas, 13 horas, 14 horas, 15 horas, 16 horas, 17

10 horas, 18 horas, 19 horas, 20 horas, 21 horas, 22 horas, 23 horas, 24 horas, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 13 semanas, 14 semanas, 15 semanas, 16 semanas, 17 semanas, 18 semanas, 19 semanas, 20 semanas, 21 semanas, 22

15 semanas, 23 semanas, 24 semanas o más). Un hallazgo de que la concentración de las células madre hematopoyéticas o las células del linaje hematopoyético ha aumentado (por ejemplo, en un 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 100 %, 200 %, 500 % o más) después de la terapia de trasplante con respecto

20 a la concentración del correspondiente tipo celular antes de la terapia de trasplante proporciona una indicación de que la terapia de trasplante es exitosa.

Ejemplo 5. Injerto de células microgliales en el sistema nervioso central después del trasplante de células madre hematopoyéticas

25 A fin de investigar la capacidad de las células madre hematopoyéticas

de diferenciarse en células microgliales y el posterior injerto en el tejido del sistema nervioso central, tal como el cerebro de un receptor de trasplante de células madre hematopoyéticas, se llevó a cabo una serie de experimentos en los que las células madre hematopoyéticas humanas se expandieron primero
5 *ex vivo* en presencia de un antagonista del receptor de hidrocarburos de arilo (compuesto **(16)** o compuesto **(24)**) y se trasplantaron posteriormente en ratones NSG, de acuerdo con el esquema mostrado en la FIG. 4. A continuación, se determinó la frecuencia de las células humanas CD45+ en la sangre periférica de los ratones, así como el perfil de células microgliales en el
10 tejido cerebral usando citometría de flujo y técnicas de inmunohistoquímica.

Tal como se muestra en las FIG. 5A y 5B, tras el trasplante de células madre hematopoyéticas expandidas *ex vivo* en presencia del compuesto **(16)**, los ratones NSG presentaban una mayor frecuencia de células hCD45+ en sangre periférica, así como un mayor injerto de células microgliales
15 hCD45+CD11b+ en el cerebro. Se obtuvieron similares resultados tras el trasplante de células madre hematopoyéticas expandidas *ex vivo* en presencia del compuesto **(24)**, tal como se muestra en las FIG. 6A y 6B.

De manera colectiva, estos datos demuestran la capacidad de las células madre hematopoyéticas expandidas en presencia de antagonistas del
20 receptor de hidrocarburos de arilo descritos en el presente documento de promover el injerto de células microgliales en el tejido del sistema nervioso central de un receptor de trasplante de células madre hematopoyéticas. Estos hallazgos proporcionan mayor evidencia de que el trasplante de células madre hematopoyéticas se puede usar para someter a tratamiento una amplia gama
25 de trastornos neurológicos, incluyendo enfermedad de Parkinson, enfermedad

de Alzheimer, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, deterioro cognitivo leve, amiloidosis, demencia relacionada con el sida, encefalitis, ACV, traumatismo craneoencefálico, epilepsia, trastornos del estado de ánimo y demencia, entre otros.

5 **Materiales y métodos**

Expansión y trasplante de la sangre del cordón umbilical

Aproximadamente 60.000 células CD34+ de la sangre del cordón umbilical se sembraron en matraces T25 en un volumen final de 12 ml en medio de crecimiento de HSC (SFEM suplementado con Pen/Estrep, 50 ng/ml de FLT3L, TPO, SCF e IL-6). Los matraces se incubaron durante 10 días a 37 °C/5 % de CO₂. Las células se cultivaron en presencia de 500 nM de antagonista de AHR, cuando se indicaba. Las células se transfirieron a un matraz más grande, cuando era necesario, para mantener las células a una densidad inferior a 1x10⁶ células/ml a lo largo del período de cultivo.

En el momento de la descongelación, se inyectó una cantidad igual de células a los cultivos de células de partida en ratones NSG, irradiados de manera submortal (200 cGi) 24 horas antes de la inyección. Después de 10 días de cultivo, toda la descendencia entera de los cultivos se inyectó en ratones NSG. La sangre periférica se extrajo mediante hemorragia retroorbital en aproximadamente las semanas 4 y 8 o mediante punción cardíaca en la semana 12 y se evaluó el quimerismo mediante citometría de flujo usando anticuerpos contra hCD45, mCD45, hCD33, hCD19, hCD3 y un colorante de viabilidad.

Extracción y procesamiento de cerebros

A los 3 meses, se extrajeron los cerebros. Se fijó 1 hemisferio en

formalina, se embebió y se usó para inmunohistoquímica. El otro hemisferio se trituró en tampón Dounce (15 mM de HEPES/0,5 % de glucosa en HBSS libre de rojo fenol) y se filtró a través de un filtro de 40 μ M para crear una suspensión de células únicas y se resuspendió en 900 μ l de BSA/PBS al 0,5 %.

- 5 Se agotó la mielina de las muestras de cerebro, según las instrucciones del fabricante, mediante la incubación con 100 μ l de perlas de retirada de mielina (Miltenyi Biotec), la incubación durante 15 minutos a 4 °C, el lavado con PBS y la resuspensión en 1 ml de tampón MACS antes de la eliminación en un AutoMACs Pro.

10 *Detección de microglías por citometría de flujo*

- Las muestras agotadas de mielina se resuspendieron en 100 μ l de PBS y se tiñeron con anticuerpos contra hCD45, mCD45, CD11b, CD19, CD3 y colorante de viabilidad 7-AAD. Las células se lavaron una vez en PBS y se resuspendieron en 300 μ l de volumen final. La muestra entera se adquirió
- 15 mediante citometría de flujo (BD Celesta) para cuantificar la cantidad de microglías por hemisferio del cerebro.

Detección inmunohistoquímica de microglías

- Los cerebros embebidos se seccionaron en aproximadamente 5 micrómetros y se tiñeron con Ku80 (marrón) e Iba-1 (rojo) (anticuerpos
- 20 primarios). Los cerebros de ratón se analizaron de cada ratón trasplantado y se analizaron cinco niveles de cada uno. Los portaobjetos de vidrio se escanearon a 20X usando un escáner de portaobjetos completo Aperio AT2. Se realizó un análisis de imágenes en las imágenes de portaobjetos digitales usando el software Visiopharm.

25 **Ejemplo 6. Síntesis del compuesto (24)**

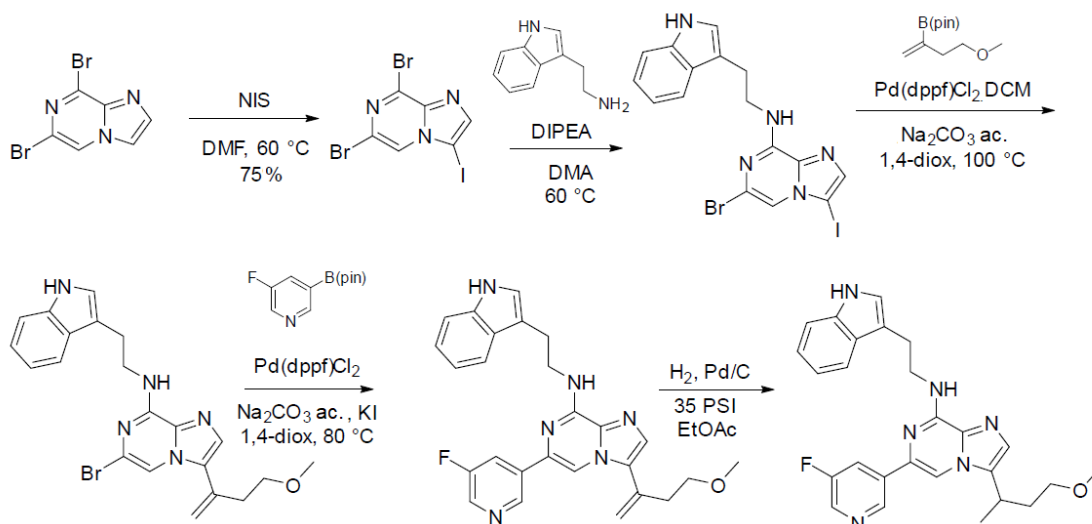
De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 y el Ejemplo 2, el compuesto (**24**) se puede sintetizar por medio de una yodación de areno y proceso de Hartwig-Buchwald, seguido de un primer acoplamiento de Suzuki, un segundo acoplamiento de Suzuki y una reducción de alqueno mediante
 5 hidrogenación catalítica sobre paladio, tal como se muestra en el Esquema 11 a continuación.

6-(5-fluoropiridin-3-il)-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-3-(3-metoxi-1-metilpropil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina, el compuesto (**24**) se aisló en forma de un sólido de color blanco. La FIG. 7 expone un espectro de ¹H-RMN (d6-
 10 DMSO) consistente con la estructura. El análisis de HPLC dio un área del 97,93 % a 254 nm y un área del 97,65 % a 210 nm; tiempo de retención: 3,765 min; condiciones de HPLC: Agilent 1100 HPLC. Zorbax Eclipse XDBC18; columna de 50 x 4,6 mm, 1,8 micrómetros. Disolvente A: agua (TFA al 0,1 %); disolvente B: acetonitrilo (TFA al 0,07 %). Gradiente: del 95 % de A al 95 % de
 15 B durante 5 min; mantenimiento durante 1 min; reciclaje durante 1 min; mantenimiento durante 30 s. Detección UV: 210 y 254 nm sin referencia. Temperatura de la columna: 30 °C. El espectro de masa era consistente con la estructura EM (ESI+) para C₂₆H₂₇FN₆O *m/z* 459,1 (M+H)⁺; EM (ESI-) para C₂₆H₂₇FN₆O *m/z* 457,2 (M-H)⁻.

20 La HPLC preparativa AD-H (2 x 25 cm) 25 % de metanol/CO₂, 10 MPa (100 bares), 65 ml/min, 220 nm, vol. de inyección: 0,5 ml, 20 mg/ml de metanol:DCM y la HPLC analítica AD-H (25 x 0,46 cm) 35 % de metanol/CO₂, 10 MPa (100 bares) 3 ml/min, 220, 254 y 280 nm permitieron la resolución de picos enantioméricos distintos para el compuesto (**24**). La FIG. 8 expone un
 25 espectro de ¹H-RMN (d6-DMSO) consistente con la estructura aislada como

pico 1. La FIG. 9 expone un espectro de ^1H -RMN (d_6 -DMSO) consistente con la estructura aislada como pico 2.

Esquema 11.



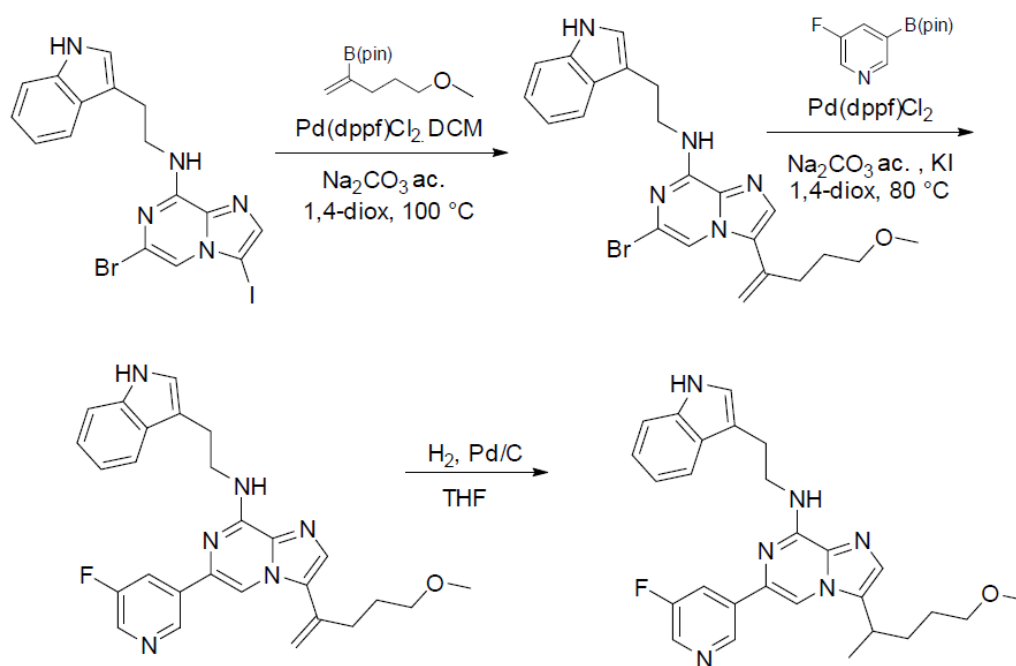
5 Ejemplo 7. Síntesis del compuesto (27)

De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 6, el compuesto (27) se puede sintetizar por medio de un primer acoplamiento de Suzuki y un segundo acoplamiento de Suzuki y una reducción de alqueno mediante hidrogenación catalítica sobre paladio, tal como se muestra en el Esquema 12 a continuación.

6-(5-fluoropiridin-3-il)-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-3-(4-metoxi-1-metilbutil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina, compuesto (27) se aisló en forma de un sólido de color blanco. La FIG. 10 expone un espectro de ^1H -RMN (CDCl_3) consistente con la estructura. El análisis de HPLC dio un área del 98,0 % a 254 nm y un área del 97,2 % a 210 nm; Tiempo de retención: 3,670 min; condiciones de HPLC: Agilent 1100 HPLC. Zorbax Eclipse XDBC₁₈; columna de 50 x 4,6 mm, 1,8 micrómetros. Disolvente A: agua (TFA al 0,1 %); disolvente

B: acetonitrilo (TFA al 0,07 %). Gradiente: del 95 % de A al 95 % de B durante 5 min; mantenimiento durante 1 min; reciclaje durante 1 min; mantenimiento durante 30 s. Detección UV: 210 y 254 nm sin referencia. Temperatura de la columna: 30 °C. El espectro de masa era consistente con la estructura EM (ESI+) para $C_{27}H_{29}FN_6O$ m/z 473,1 (M+H)+; EM (ESI-) para $C_{27}H_{29}FN_6O$ m/z 471,2 (M-H)-

Esquema 12.



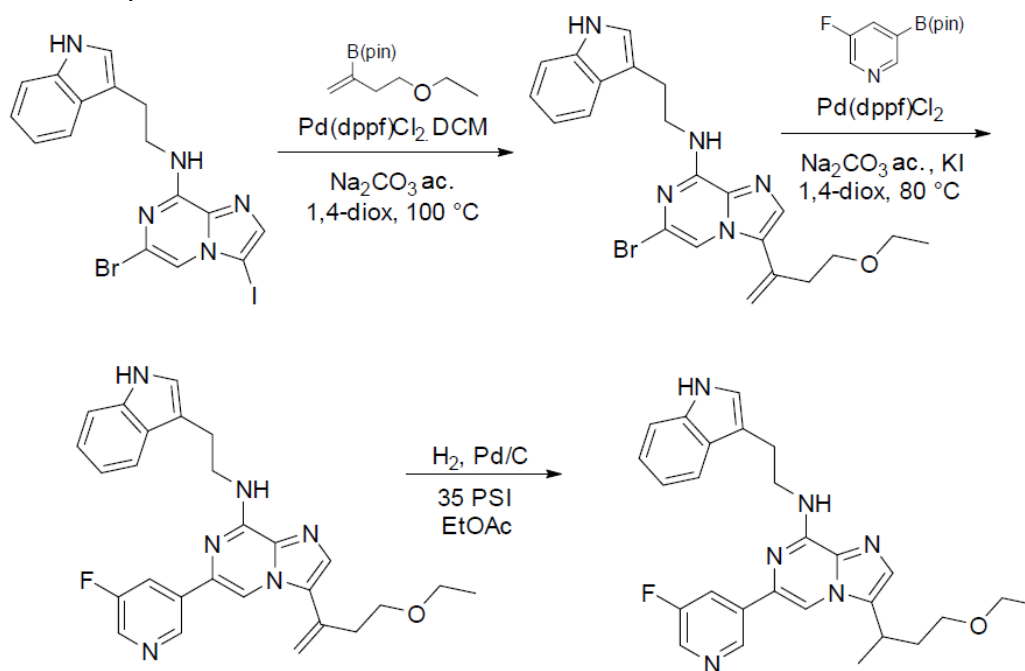
Ejemplo 8. Síntesis del compuesto (28)

De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 6 y el Ejemplo 7, el compuesto (28) se puede sintetizar por medio de un primer acoplamiento de Suzuki y un segundo acoplamiento de Suzuki y una reducción de alqueno mediante hidrogenación catalítica sobre paladio, tal como se muestra en el Esquema 13 a continuación.

3-(3-etoxi-1-metilpropil)-6-(5-fluoropiridin-3-il)-N-[2-(1H-indol-3-

il)etil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina, compuesto (**28**) se aisló en forma de un sólido blanquecino. La FIG. 11 expone un espectro de ^1H -RMN (CDCl_3) consistente con la estructura. El análisis de HPLC dio un área del 99,3 % a 254 nm y un área del 99,0 % a 210 nm; tiempo de retención: 3,757 min; condiciones de HPLC: Agilent 1100 HPLC. Zorbax Eclipse XDBC₁₈; columna de 50 x 4,6 mm, 1,8 micrómetros. Disolvente A: agua (TFA al 0,1 %); disolvente B: acetonitrilo (TFA al 0,07 %). Gradiente: del 95 % de A al 95 % de B durante 5 min; mantenimiento durante 1 min; reciclaje durante 1 min; mantenimiento durante 30 s. Detección UV: 210 y 254 nm sin referencia. Temperatura de la columna: 30 °C. El espectro de masa era consistente con la estructura EM (ESI+) para $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{FN}_6\text{O}$ m/z 473,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; EM (ESI-) para $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{FN}_6\text{O}$ m/z 471,2 ($\text{M}-\text{H}$)⁻.

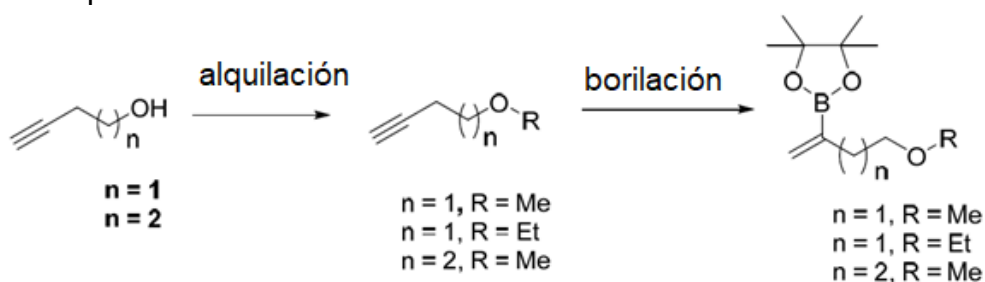
Esquema 13.



Los sustratos adecuados se pueden proporcionar para el primer

acoplamiento de Suzuki en la síntesis del compuesto (**24**), el compuesto (**27**) y el compuesto (**28**) en el Ejemplo 6, el Ejemplo 7 y el Ejemplo 8, respectivamente, mediante alquilación de un alcohol de alquínico adecuado y borilación del alquino, tal como se muestra en el Esquema 14 a continuación.

5 Esquema 14.



Ejemplo 9. Evaluación de antagonistas de AHR

A fin de determinar la actividad de un lote de aumento a escala del compuesto (**24**), se evaluaron enantiómeros individuales y dos derivados del compuesto (**27**) y el compuesto (**28**) para determinar i) la capacidad de expandir las células madre hematopoyéticas CD34+/progenitoras y ii) la actividad del antagonista de AHR. Los compuestos se compararon con el antagonista de AHR de control SR1, un antagonista de AHR de control adicional y se almacenó la muestra del compuesto (**24**)

15 Frecuencia y cantidad de CD34+

Métodos: las células CD34+ de sangre periférica movilizadas se cultivaron en presencia de compuesto, comenzando la respuesta a la dosis en 10 μM . Se evaluaron la frecuencia y la cantidad de células CD34+ el día 7 mediante citometría de flujo. Todos los compuestos sintetizados muestran capacidades de expansión equivalentes si no son mayores que SR1.

20 Tabla 1. Frecuencia y cantidad de CD34+

Compuesto	EC ₅₀ (μM)
SR1	0,112
Antagonista de AHR de control	0,001
Compuesto (24) - almacenamiento (racémico)	0,007
Compuesto (24) - aumento a escala (racémico)	0,007
Compuesto (24) - pico de enantiómero 1	0,011
Compuesto (24) - pico de enantiómero 2	0,004
Compuesto (28)	0,010
Compuesto (27)	0,008

Prueba de antagonista de AHR

Métodos: se descongelaron células HepG2 transitoriamente transfectadas con el plásmido pGudluc6.1 y se cultivaron en placa 25.000 células por pocillo e inmediatamente se sometió a tratamiento el agonista de AHR VAF347 (fijado a 40 nM) y/o los antagonistas de AHR indicados. Se midió la actividad de la luciferasa 24 horas después del cultivo, correspondiente a la actividad del antagonista de AHR endógeno (sin VAF347, FIG. 14) o en presencia de VAF347 (FIG. 15). Todos los compuestos sintetizados muestran una actividad de antagonista de AHR equivalente si no mayor que SR1.

Tabla 2. Actividad de antagonista de AHR endógeno

Compuesto	EC ₅₀ (μM)
SR1	0,033
Antagonista de AHR de control	0,0009
Compuesto (24) - almacenamiento (racémico)	0,001
Compuesto (24) – aumento a escala (racémico)	ND
Compuesto (24) - pico de enantiómero 1	0,001
Compuesto (24) - pico de enantiómero 2	0,0004
Compuesto (28)	0,002
Compuesto (27)	0,002

Tabla 3. Actividad de antagonista de AHR en presencia de VAF347

Compuesto	EC ₅₀ (μM)
SR1	0,193
Antagonista de AHR de control	0,014
Compuesto (24) - almacenamiento (racémico)	0,013
Compuesto (24) - aumento a escala (racémico)	0,011

Compuesto	EC ₅₀ (μM)
Compuesto (24) - pico de enantiómero 1	0,012
Compuesto (24) - pico de enantiómero 2	0,006
Compuesto (28)	0,030
Compuesto (27)	0,009

Otras realizaciones

Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente mencionadas en la presente memoria descriptiva se incorporan en el presente documento por referencia en la misma medida en que cada publicación o solicitud de patente independiente se indicó de manera específica e individual como incorporada por referencia.

Aunque la invención se ha descrito en relación con las realizaciones específicas de la misma, se entenderá que esta puede tener modificaciones adicionales y la presente solicitud pretende abarcar cualquier variación, uso o adaptación de la invención que sigue, en general, los principios de la invención e incluye tales desviaciones de la invención que se encuentran dentro de la práctica conocida o habitual dentro de la técnica a la que pertenece la invención y se puede aplicar a las características esenciales expuestas anteriormente en el presente documento y sigue en el alcance de las reivindicaciones.

Otras realizaciones se encuentran dentro de las reivindicaciones.

FIG. 1

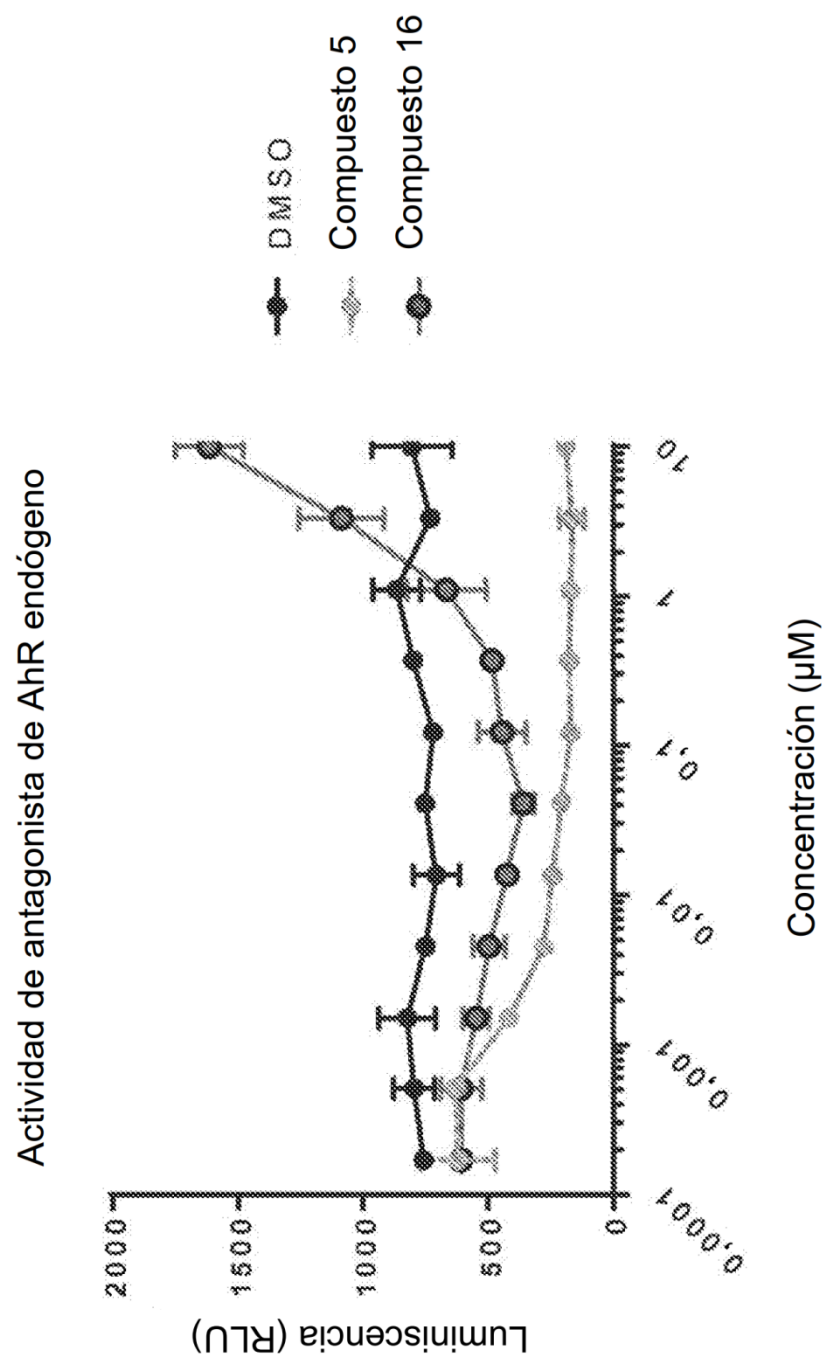


FIG. 2

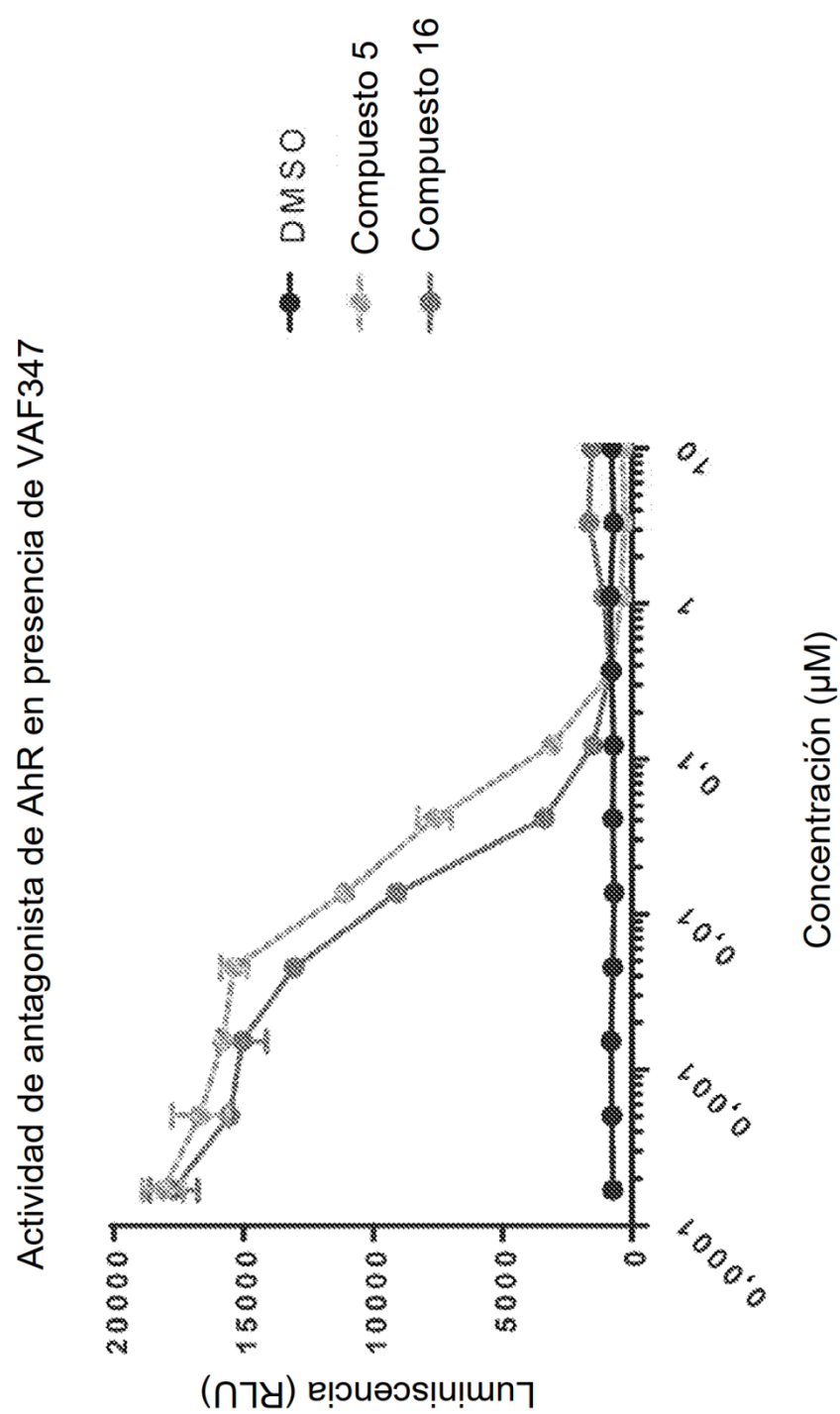


FIG. 3

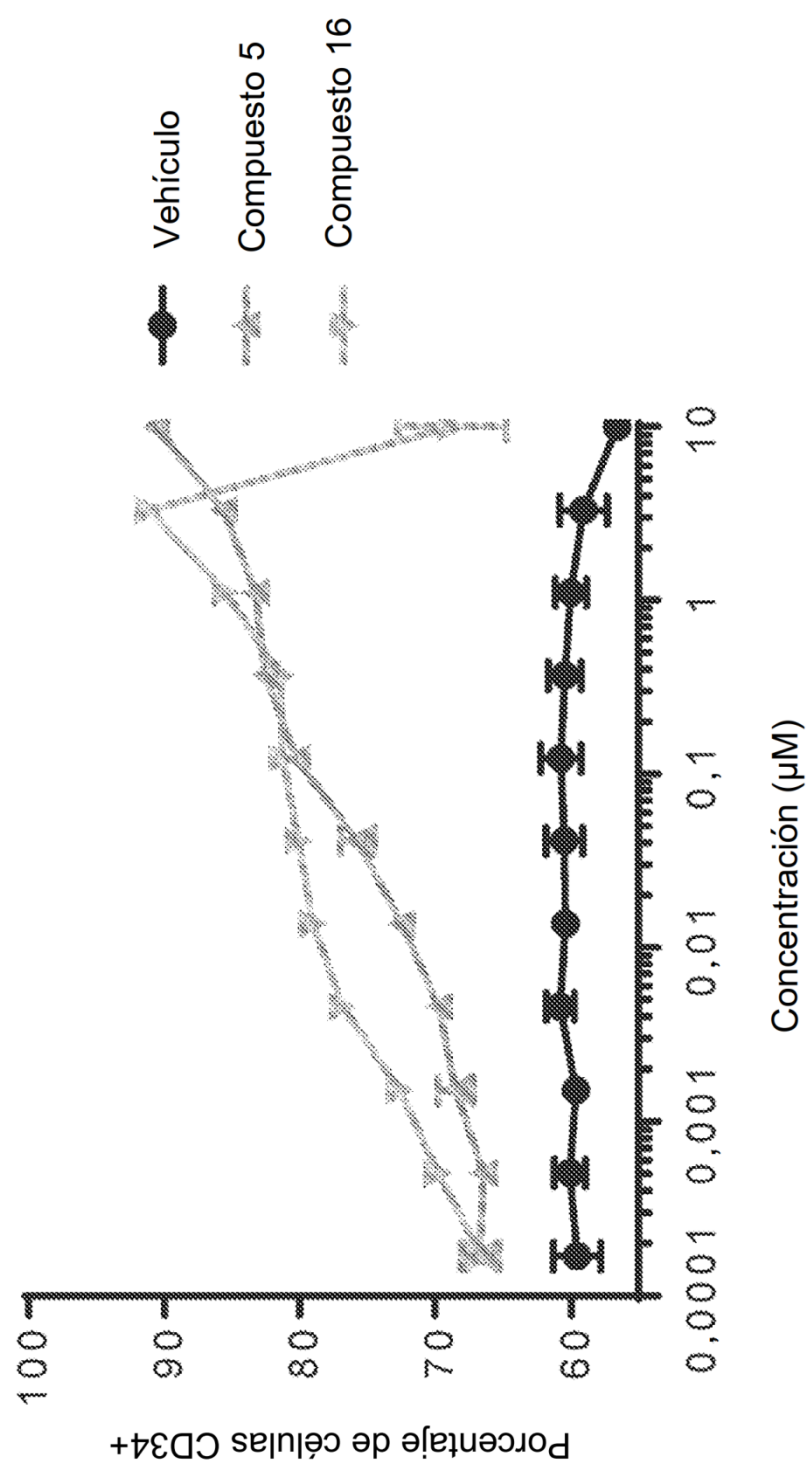


FIG. 4

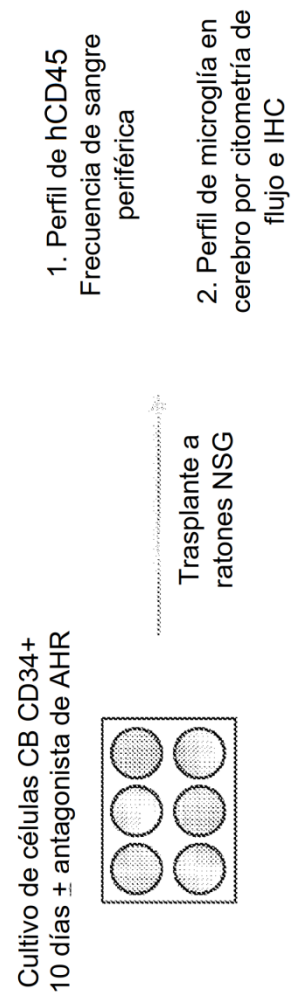


FIG. 5A

Sangre periférica

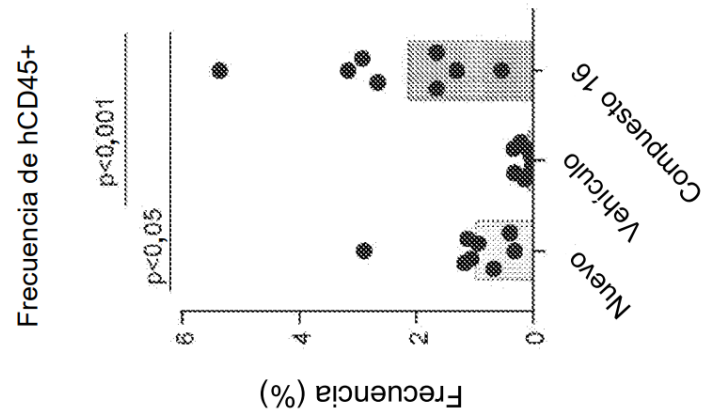


FIG. 5B

Injerto de microglías
en cerebros de NSG

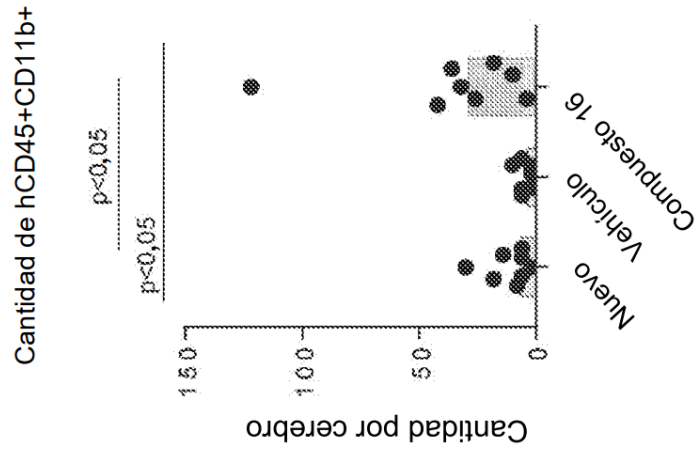


FIG. 6A

Sangre periférica

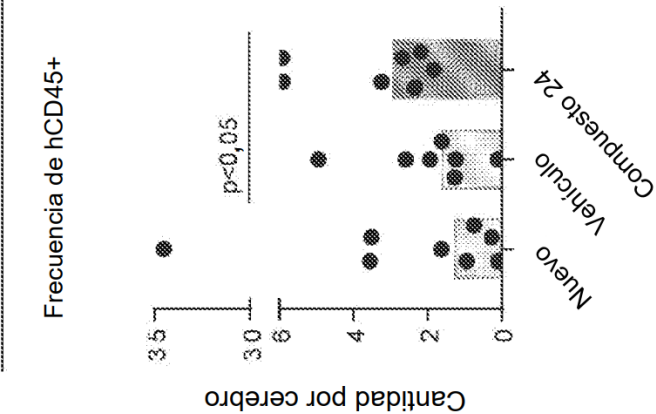
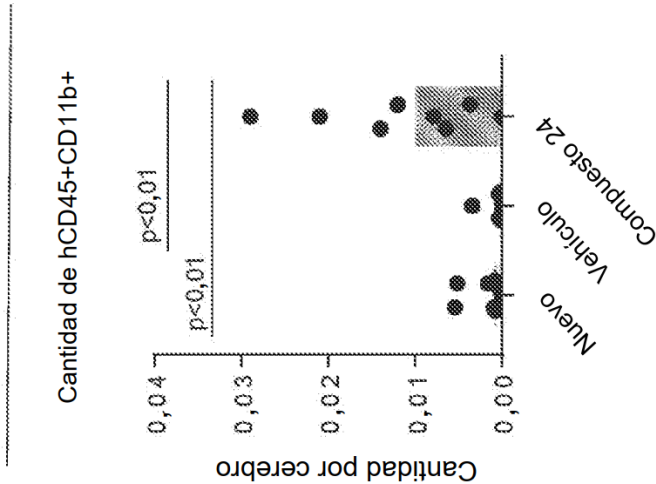
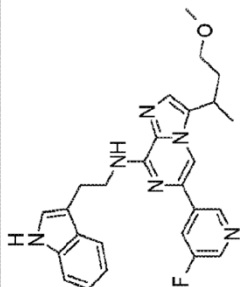
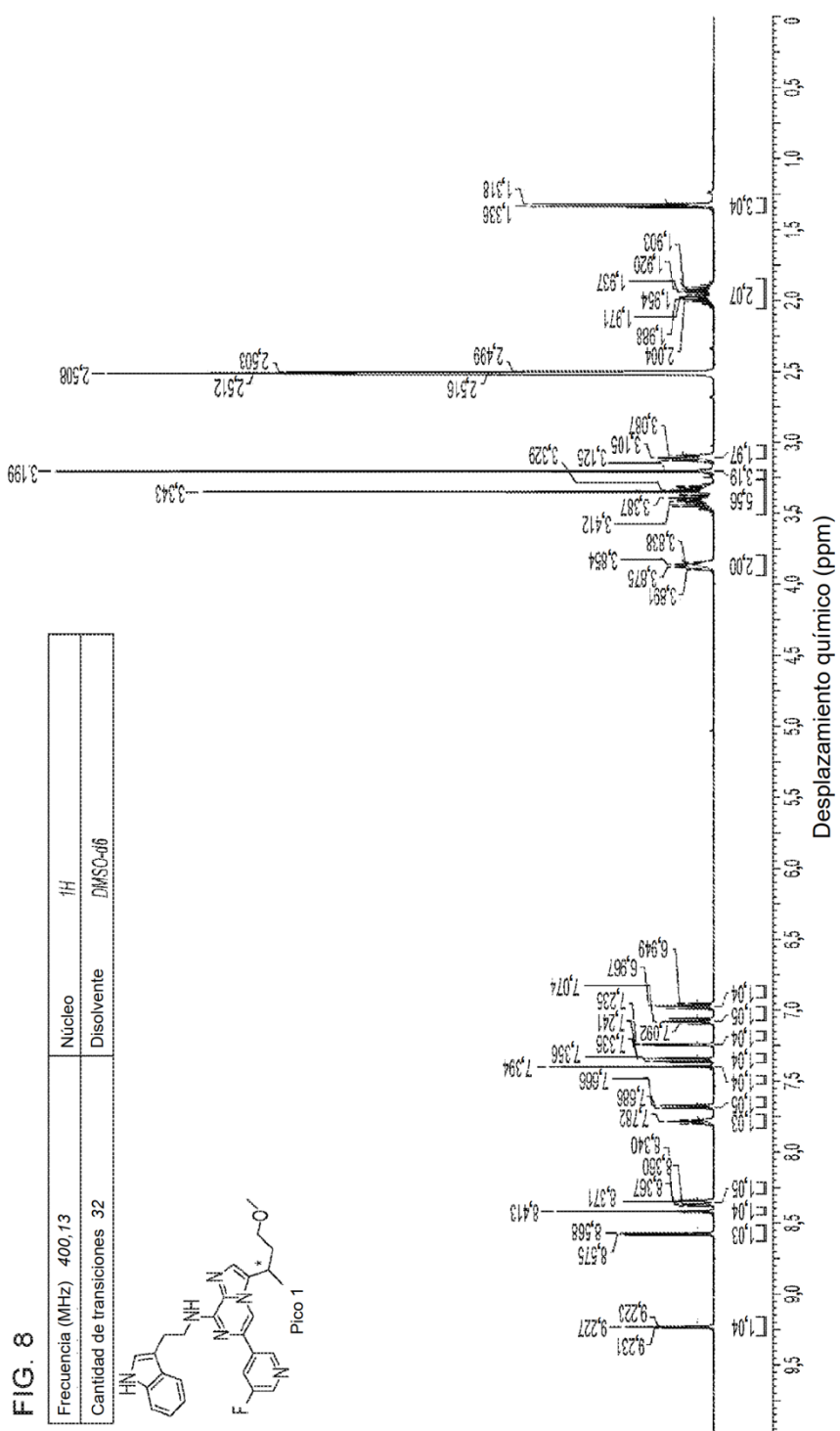


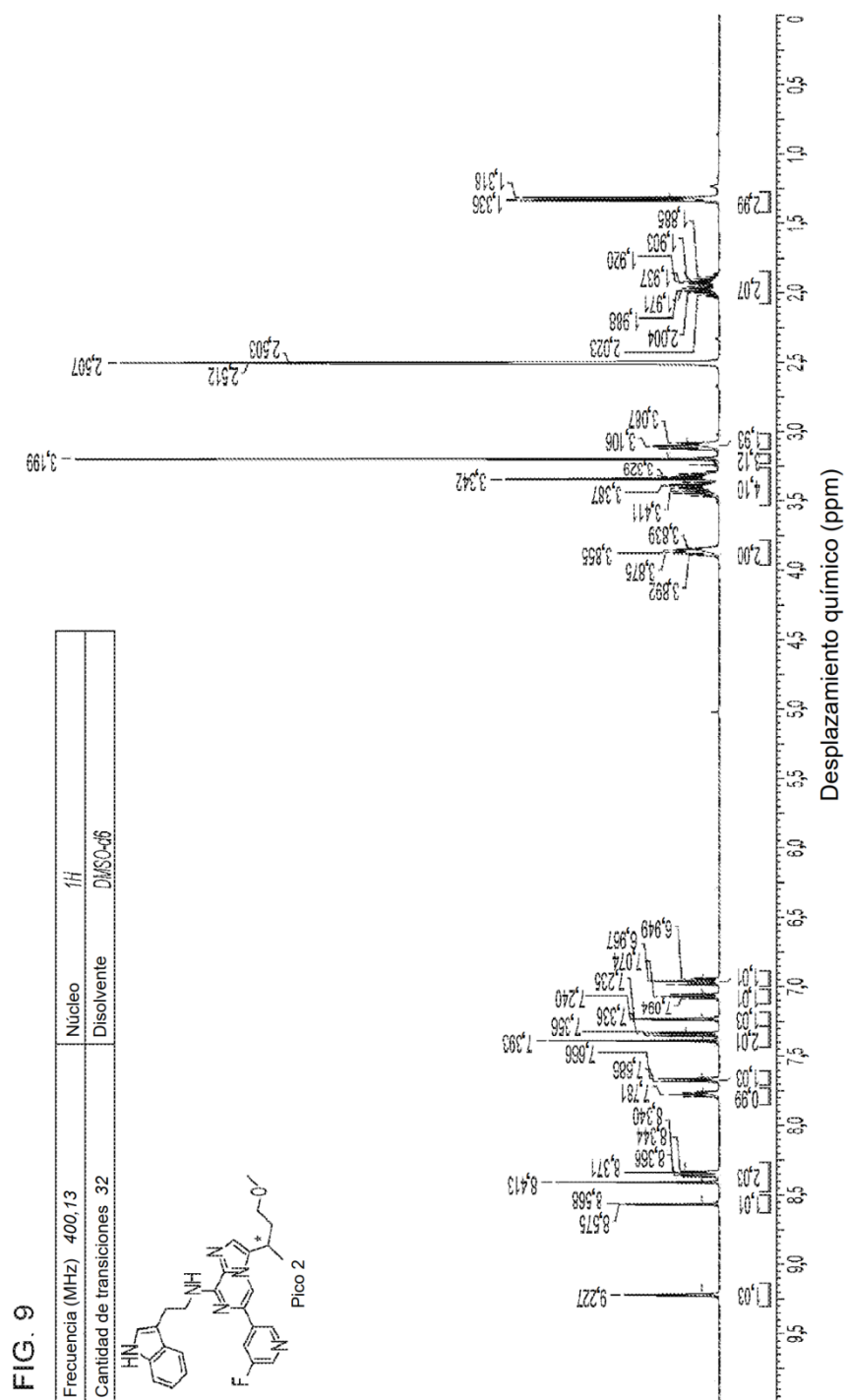
FIG. 6B

Injerto de microglías
en cerebros de NSG









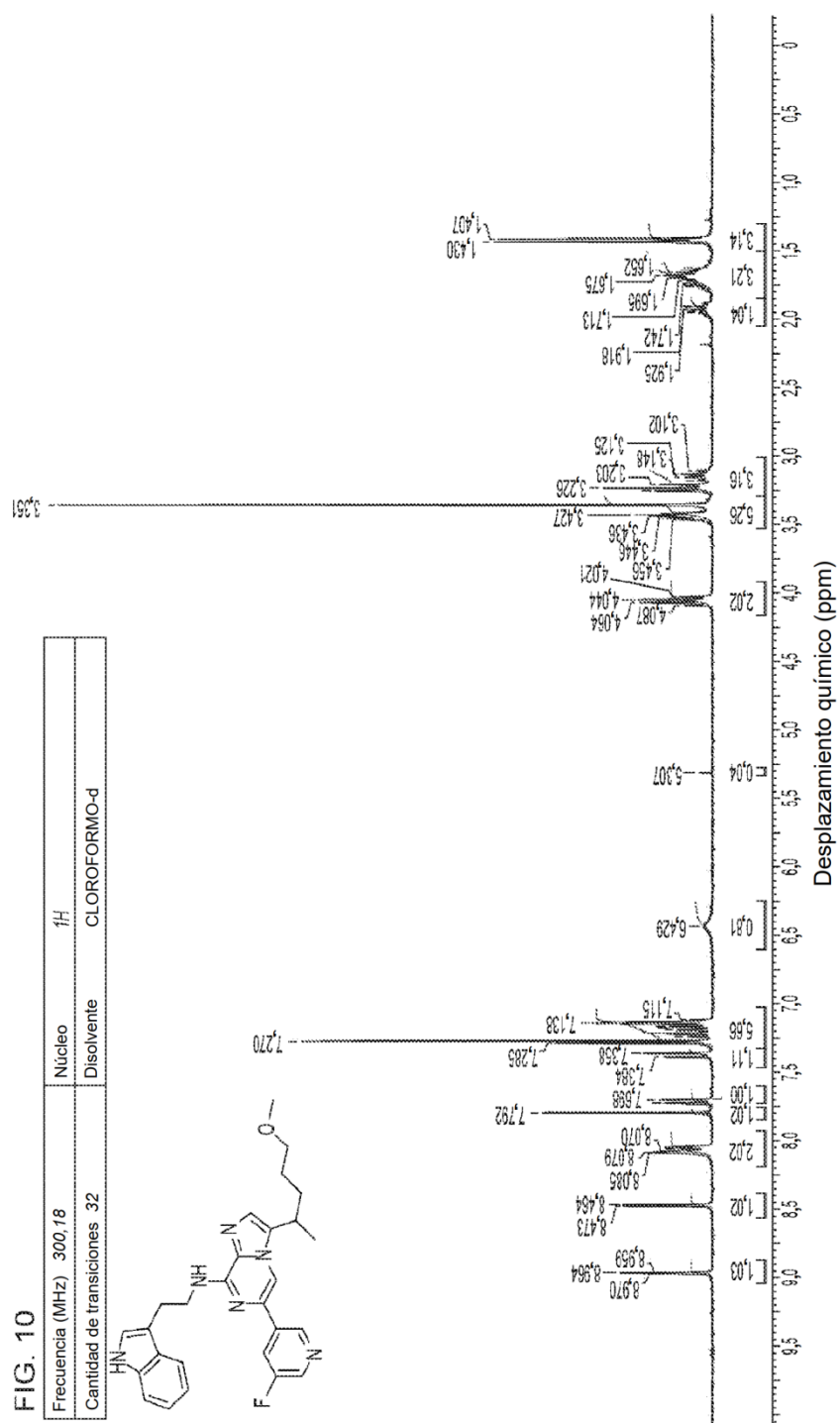


FIG. 11

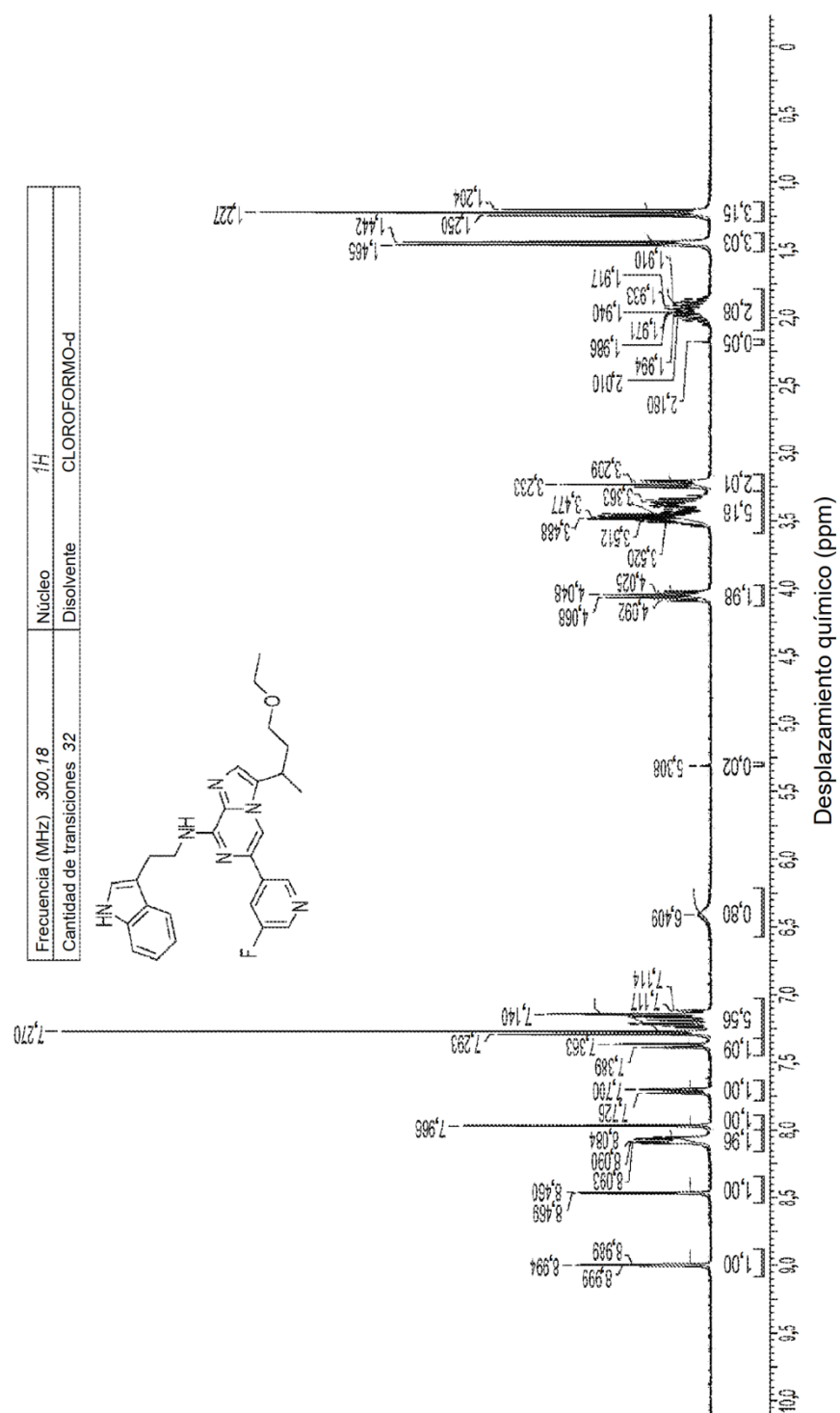
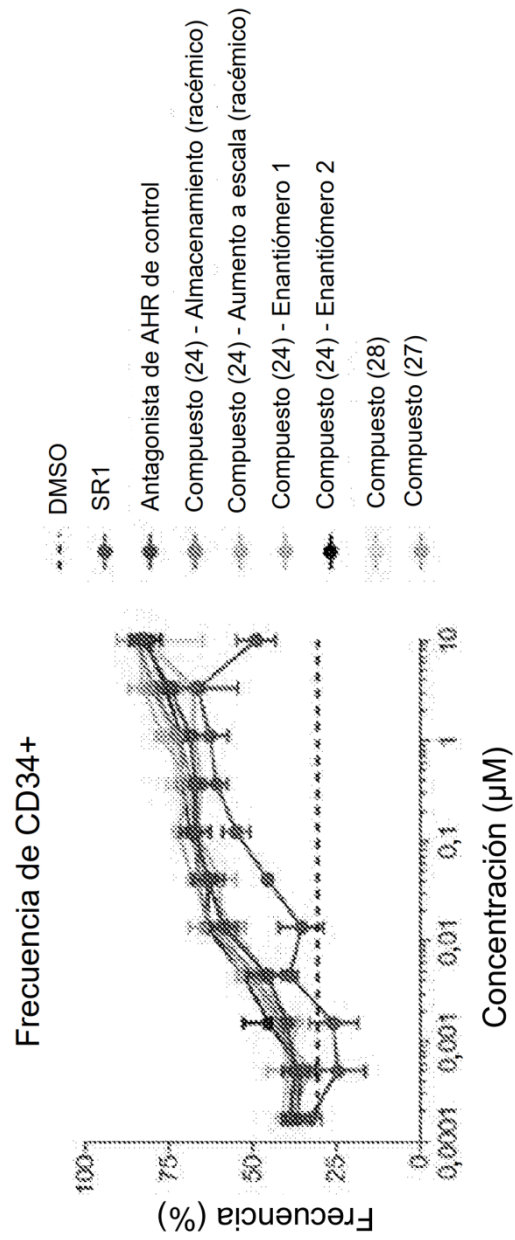


FIG. 12



3
7
6
1

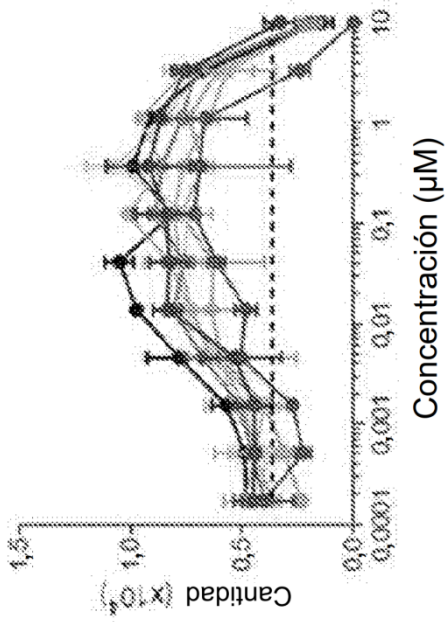


FIG. 14

