

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 959 690**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4709** (2006.01)

**A61K 31/496** (2006.01)

**C07D 215/36** (2006.01)

**A61P 7/06** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.06.2016** **PCT/US2016/036893**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.12.2016** **WO16201227**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2016** **E 16808374 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.09.2023** **EP 3307271**

54 Título: **Procedimientos de uso de activadores de piruvato cinasa**

30 Prioridad:

**11.06.2015 US 201562174216 P**

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

**27.02.2024**

73 Titular/es:

**AGIOS PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)**  
**88 Sidney Street**  
**Cambridge, MA 02139, US**

72 Inventor/es:

**AGRESTA, SAMUEL, V.;**  
**CHEN, YUE;**  
**COHEN, MARVIN, BARRY;**  
**DANG, LEONARD LUAN, C.;**  
**KUNG, CHARLES;**  
**MERICA, ELIZABETH, A.;**  
**SILVER, BRUCE, ALAN y**  
**YANG, HUA**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

ES 2 959 690 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Procedimientos de uso de activadores de piruvato cinasa

## 5 Reivindicación de prioridad

Esta solicitud reivindica prioridad de la U.S.S.N. 62/174.216, presentada el jueves, 11 de junio de 2015.

## Antecedentes

La deficiencia de piruvato cinasa (PKD) es uno de los defectos enzimáticos más comunes en los eritrocitos humanos debido a mutaciones autosómicas recesivas del gen *PKLR* (Zanella, A., *et al.*, Br J Haematol 2005, 130 (1), 11-25). También es la mutación enzimática más frecuente en la vía glucolítica central y solo superada por la deficiencia de glucosa-6 fosfato deshidrogenasa (G6PD) (Kedar, P., *et al.*, Clin Genet 2009, 75 (2), 157-62) de la derivación de hexosa monofosfato.

Los eritrocitos humanos son únicos porque se anuclean cuando maduran. Los eritrocitos inmaduros tienen núcleo, pero durante la eritropoyesis temprana, antes de convertirse en reticulocitos circulantes, extruyen núcleos y otros orgánulos tales como las mitocondrias, el retículo endoplasmático y el aparato de Golgi, para dejar espacio a la hemoglobina transportadora de oxígeno. Como resultado de la falta de mitocondrias, los glóbulos rojos maduros no utilizan el oxígeno que transportan para sintetizar económicamente trifosfato de adenosina (ATP) como lo hacen otras células diferenciadas normales. En cambio, los glóbulos rojos dependen enteramente de la glucólisis anaeróbica para ciclar la nicotinamida adenina dinucleótido (NAD<sup>+</sup>) y producir ATP, una fuente de energía esencial usada en gran medida para impulsar las bombas de K<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup> y Ca<sup>2+</sup> dependientes de ATPasa, con el fin de mantener la integridad y flexibilidad de las membranas celulares mientras navegan a través de los vasos sanguíneos. En el trastorno de PKD, dos anomalías metabólicas distintivas importantes son el agotamiento de ATP y el aumento concomitante de 2,3-difosfoglicerato compatible con la acumulación de intermedios glucolíticos superiores. Además, una de las consecuencias de la disminución de los niveles de ATP y piruvato es la disminución del nivel de lactato, lo que conduce a la incapacidad de regenerar NAD<sup>+</sup> a través de la lactato deshidrogenasa para su uso posterior en la glucólisis. La falta de ATP altera el gradiente de cationes a través de la membrana de los glóbulos rojos, lo que provoca la pérdida de potasio y agua, lo que provoca deshidratación, contracción y crenación de las células, y conduce a la destrucción prematura y la disminución de la vida útil de los glóbulos rojos (RBC). Dichos glóbulos rojos defectuosos se destruyen en el bazo y la tasa excesiva de hemólisis en el bazo conduce a la manifestación de anemia hemolítica. El mecanismo exacto por el cual la PKD secuestra los RBC recién madurados en el bazo para acortar eficazmente la vida media general de los RBC circulantes aún no está claro, pero estudios recientes sugieren que la desregulación metabólica afecta no solo a la supervivencia celular sino también al proceso de maduración, lo que da como resultado una eritropoyesis ineficaz (Aizawa, S. *et al.*, Exp Hematol 2005, 33 (11), 1292-8).

La piruvato cinasa cataliza la transferencia de un grupo fosforilo del fosfoenolpiruvato (PEP) al ADP, produciendo una molécula de piruvato y una molécula de ATP. La enzima tiene un requisito absoluto de cationes Mg<sup>2+</sup> y K<sup>+</sup> para impulsar la catálisis. La PK funciona como la última etapa crítica en la glucólisis porque es una reacción esencialmente irreversible en condiciones fisiológicas. Además de su función de sintetizar una de las dos moléculas de ATP a partir del metabolismo de la glucosa en piruvato, la piruvato cinasa también es un importante regulador del metabolismo celular. Controla el flujo de carbono en la glucólisis baja para proporcionar metabolitos intermedios clave para alimentar los procesos biosintéticos, como la vía de las pentosas-fosfato, entre otros, para mantener un metabolismo celular saludable. Debido a estas funciones críticas, la piruvato cinasa está estrictamente controlada tanto en la expresión génica como en los niveles de alósterio enzimático. En los mamíferos, la piruvato cinasa completamente activada existe como una enzima tetramérica. Se expresan cuatro isoenzimas diferentes (M1, M2, L y R) a partir de dos genes separados. La isoenzima PKR específica de los eritrocitos se expresa a partir del gen *PKLR* ("gen L") ubicado en el cromosoma 1q21. Este mismo gen también codifica la isoenzima PKL, que se expresa predominantemente en el hígado. *PKLR* consiste en 12 exones; el exón 1 es específico de los eritroides, mientras que el exón 2 es específico del hígado. Las otras dos isoenzimas de mamíferos, PKM1 y PKM2, se producen a partir del gen *PKM* ("gen M") mediante acontecimientos de corte y empalme alternativos controlados por proteínas hnRNP. La isoenzima PKM2 se expresa en tejidos fetales y en células adultas en proliferación, tales como las células cancerosas. De hecho, tanto PKR como PKM2 se expresan en proeritroblastos. Sin embargo, tras la diferenciación y maduración eritroide, la expresión de PKM2 disminuye gradualmente y se reemplaza progresivamente por PKR en eritrocitos maduros.

Clínicamente, el trastorno hereditario por deficiencia de PKR se manifiesta como anemia hemolítica no esferocítica. La gravedad clínica de este trastorno varía desde síntomas no observables en hemólisis totalmente compensada hasta anemia grave potencialmente mortal que requiere transfusiones crónicas y/o esplenectomía en las primeras etapas del desarrollo o durante estrés fisiológico o infecciones graves. La mayoría de los individuos afectados, que son asintomáticos, paradójicamente debido a una mayor capacidad de transferencia de oxígeno, no requieren ningún tratamiento. Sin embargo, para algunos de los casos más graves, aunque son extremadamente raros a nivel poblacional con una prevalencia estimada de 51 por millón (Beutler, E. Blood

2000, 95 (11), 3585-8), no existe ningún tratamiento modificador de la enfermedad disponible para estos pacientes además de los cuidados paliativos (Tavazzi, D. *et al.*, *Pediatr Ann* 2008, 37 (5), 303-10). Estos pacientes con anemia hemolítica no esferocítica hereditaria (HNSHA) presentan una clara necesidad médica no cubierta.

Las mutaciones genéticas heterogéneas en PKR conducen a una desregulación de su actividad catalítica. Desde la clonación inicial de PKR y el informe de una mutación puntual única Thr<sup>384</sup>>Met asociada con un paciente de HNSHA (Kanno, H. *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA* 1991, 88 (18), 8218-21), actualmente hay casi 200 mutaciones diferentes asociadas con esta enfermedad en todo el mundo (Zanella, A. *et al.*, *Br J Haematol* 2005, 130 (1), 11-25; Kedar, P., *et al.*, *Clin Genet* 2009, 75 (2), 157-62; Fermo, E. *et al.*, *Br J Haematol* 2005, 129 (6), 839-46; Pissard, S. *et al.*, *Br J Haematol* 2006, 133 (6), 683-9). Aunque estas mutaciones representan una amplia gama de lesiones genéticas que incluyen anomalías delecionales y transcripcionales o traduccionales, con diferencia el tipo más común es la mutación sin sentido en la región codificante que, de una forma u otra, afecta a los residuos conservados dentro de dominios que son estructuralmente importantes para la función catalítica óptima de PKR. El patrón de prevalencia de mutaciones parece estar distribuido de manera desigual entre orígenes étnicos específicos. Por ejemplo, las sustituciones de codones más frecuentes notificadas en pacientes norteamericanos y europeos parecen ser Arg<sup>486</sup>>Trp y Arg<sup>510</sup>>Gln, mientras que las mutaciones Arg<sup>479</sup>>His, Arg<sup>490</sup>>Trp y Asp<sup>331</sup>>Gly se encontraron con mayor frecuencia en pacientes asiáticos (Kedar, P., *et al.*, *Clin Genet* 2009, 75 (2), 157-62).

Kung Charles *et al.* divulga que "La activación por AG-348 de la piruvato cinasa *in vivo* mejora la glucólisis de glóbulos rojos en ratones" y Yang Hua *et al.* divulga "Estudios de fase I de dosis única (SAD) y dosis ascendente múltiple (MAD) sobre seguridad, tolerabilidad, farmacocinética (PK) y piruvato cinasa-R, en sujetos sanos" en la 56ª reunión anual de la Am. Chem. Soc. Hematol., San Francisco, CA, EE. UU., 06-09 de diciembre de 2014 ISSN: 0006-4971. Los inhibidores de piruvato cinasa para su uso en tratamiento se describen en el documento WO 2012/151451 A1.

#### Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto 1 para su uso en un procedimiento para tratar la deficiencia de piruvato cinasa (PKD) en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar por vía oral al sujeto una dosis de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg o de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg del compuesto 1, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo una o dos veces al día para tratar de este modo la PKD en el sujeto, en el que el compuesto 1 es N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperacina-1-carbonil)fenil)quinolina-8-sulfonamida. Además, la presente invención se refiere a un compuesto 1 para su uso en un procedimiento para tratar la deficiencia de piruvato cinasa (PKD) en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar por vía oral al sujeto una dosis de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg del compuesto 1, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo una o dos veces al día para tratar de este modo la PKD en el sujeto, en el que el compuesto 1 es N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperacina-1-carbonil)fenil)quinolina-8-sulfonamida. Además, la presente invención se refiere a un compuesto 1 para su uso en un procedimiento para tratar la anemia hemolítica que comprende administrar por vía oral a un sujeto que lo necesita una dosis de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg o de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg del compuesto 1 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo una o dos veces al día para tratar de este modo la anemia hemolítica en el sujeto, en el que el compuesto 1 es N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperacina-1-carbonil)fenil)quinolina-8-sulfonamida. Además, la presente invención se refiere a un compuesto 1 para su uso en un procedimiento para tratar la anemia hemolítica en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar por vía oral al sujeto una dosis de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg del compuesto 1, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo una o dos veces al día para tratar de este modo la anemia hemolítica en el sujeto, en el que el compuesto 1 es N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperacina-1-carbonil)fenil)quinolina-8-sulfonamida. Además, la presente invención se refiere a un compuesto 1 para su uso en un procedimiento para tratar la talasemia que comprende administrar por vía oral a un sujeto que lo necesita una dosis de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg o de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg del compuesto 1 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo una o dos veces al día para tratar de este modo la talasemia en el sujeto, en el que el compuesto 1 es N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperacina-1-carbonil)fenil)quinolina-8-sulfonamida. Además, la presente invención se refiere a un compuesto 1 para su uso en un procedimiento para tratar la talasemia en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar por vía oral al sujeto una dosis de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg del compuesto 1, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo una o dos veces al día para tratar de este modo la talasemia en el sujeto, en el que el compuesto 1 es N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperacina-1-carbonil)fenil)quinolina-8-sulfonamida. Además, la presente invención se refiere a un compuesto 1 para su uso en un procedimiento para tratar la anemia de células falciformes que comprende administrar por vía oral a un sujeto que lo necesita una dosis de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg o de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg del compuesto 1 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo una o dos veces al día para tratar de este modo la anemia de células falciformes en el sujeto, en el que el compuesto 1 es N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperacina-1-carbonil)fenil)quinolina-8-sulfonamida. Además, la presente invención se refiere a un compuesto 1 para su uso

en un procedimiento para tratar la anemia de células falciformes en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar por vía oral al sujeto una dosis de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg del compuesto 1, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo una o dos veces al día para tratar de este modo la anemia de células falciformes en el sujeto, en el que el compuesto 1 es N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperacina-1-carbonil)fenil)quinolina-8-sulfonamida.

En un aspecto, se divulga un procedimiento para evaluar a un sujeto, comprendiendo el procedimiento: administrar al sujeto N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperacina-1-carbonil)fenil)quinolina-8-sulfonamida (compuesto 1); y adquirir un valor para el nivel del compuesto 1, el nivel de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), el nivel de trifosfato de adenosina (ATP) o la actividad de PKR en el sujeto, para evaluar de ese modo al sujeto.

En algunos modos de realización, el valor del nivel del compuesto 1 se adquiere analizando la concentración plasmática del compuesto 1.

En algunos modos de realización, el nivel de 2,3-DPG se adquiere analizando la concentración sanguínea de 2,3-DPG.

En algunos modos de realización, el nivel de ATP se adquiere analizando la concentración sanguínea de ATP.

En algunos modos de realización, la actividad de PKR se adquiere analizando la concentración sanguínea de un marcador  $^{13}\text{C}$  en la sangre. Por ejemplo, se administra a un sujeto glucosa marcada con  $^{13}\text{C}$  y se incorpora a determinados intermedios glucolíticos en la sangre.

En algunos modos de realización, el análisis se realiza mediante análisis de muestras de fluidos corporales, tales como sangre, mediante, por ejemplo, espectroscopia de masas, por ejemplo, LC-MS.

En otro aspecto, se divulga un procedimiento para evaluar a un sujeto, comprendiendo el procedimiento adquirir, por ejemplo, adquirir directamente, el valor del nivel de un compuesto N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperacina-1-carbonil)fenil)quinolina-8-sulfonamida (compuesto 1), el nivel de 2,3-DPG, el nivel de ATP, o la actividad de PKR en un sujeto que ha sido tratado con el compuesto 1, para evaluar de ese modo al sujeto. En algunos modos de realización, adquirir comprende recibir una muestra del sujeto. En algunos modos de realización, adquirir comprende transmitir el valor a otra parte, por ejemplo, la parte que administró el compuesto 1.

En algunos modos de realización, el valor del nivel del compuesto 1 se adquiere analizando la concentración plasmática del compuesto 1.

En algunos modos de realización, el nivel de 2,3-DPG se adquiere analizando la concentración sanguínea de 2,3-DPG.

En algunos modos de realización, el nivel de ATP se adquiere analizando la concentración sanguínea de ATP.

En algunos modos de realización, la actividad de PKR se adquiere analizando la concentración sanguínea de marcador  $^{13}\text{C}$  en la sangre. Por ejemplo, se administra a un sujeto glucosa marcada con  $^{13}\text{C}$  y se incorpora a determinados intermedios glucolíticos en la sangre.

En algunos modos de realización, el análisis se realiza mediante análisis de muestras de fluidos corporales, tales como sangre, mediante, por ejemplo, espectroscopia de masas, por ejemplo, LC-MS.

En algunos modos de realización, al sujeto se le ha administrado el compuesto 1 dentro de un período preseleccionado de menos de 7 días, menos de 6 días, menos de 5 días, menos de 4 días, menos de 3 días o menos de 72 horas antes de la evaluación., por ejemplo, menos de 48 horas, menos de 24 horas, menos de 12 horas, menos de 10 horas, menos de 8 horas, menos de 6 horas, menos de 4 horas, menos de 3 horas, menos de 2 horas, menos de 1,5 horas, menos de 1 hora, menos de 45 minutos, menos de 30 minutos o menos de 15 minutos.

En algunos modos de realización, al sujeto se le ha administrado el compuesto 1, por ejemplo, por vía oral, una dosis de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 3000 mg, por ejemplo, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1200 mg, de aproximadamente 1200 mg a aproximadamente 2000 mg o de aproximadamente 2000 mg a aproximadamente 3000 mg, por ejemplo, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 360 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 2500 mg, del compuesto 1.

En algunos modos de realización, al sujeto se le ha administrado el compuesto 1, por ejemplo, por vía oral, una dosis de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg, por ejemplo, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg,

aproximadamente 175 mg, 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, del compuesto 1.

5 En algunos modos de realización, al sujeto se le ha administrado, por ejemplo, por vía oral, el compuesto 1 una o dos veces al día.

10 En algunos modos de realización, al sujeto se le ha administrado el compuesto 1, por ejemplo, por vía oral, dos veces al día, por ejemplo, aproximadamente cada 12 horas. En algunos modos de realización, el compuesto 1 se administra al sujeto a de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg aproximadamente cada 12 horas, por ejemplo, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg aproximadamente cada 12 horas, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg aproximadamente cada 12 horas, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg aproximadamente cada 12 horas, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1000 mg aproximadamente cada 12 horas, por ejemplo, aproximadamente 15 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 60 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 120 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 360 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 700 mg aproximadamente cada 12 horas.

20 En algunos modos de realización, al sujeto se le ha administrado el compuesto 1, por ejemplo, por vía oral, una vez al día, por ejemplo, aproximadamente cada 24 horas. En algunos modos de realización, se administra el compuesto 1, por ejemplo, por vía oral, al sujeto a de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg aproximadamente cada 24 horas, por ejemplo, aproximadamente 90 mg aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente 120 mg aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente 150 mg aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente 180 mg aproximadamente cada 24 horas o aproximadamente 200 mg aproximadamente cada 24 horas.

25 En algunos modos de realización, el procedimiento comprende comparar el nivel del compuesto 1, el nivel de 2,3-DPG o el nivel de ATP con un estándar de referencia.

30 En algunos modos de realización, la actividad de PKR se adquiere analizando la concentración sanguínea de marcador  $^{13}\text{C}$  en la sangre. Por ejemplo, se administra a un sujeto glucosa marcada con  $^{13}\text{C}$  y se incorpora a determinados intermedios glucolíticos en la sangre.

35 En algunos modos de realización, el valor del nivel del compuesto 1 se adquiere analizando la concentración plasmática del compuesto 1.

En algunos modos de realización, el compuesto 1 está presente en una cantidad detectable en el sujeto durante al menos 2 horas, al menos 3 horas, al menos 4 horas, al menos 5 horas, al menos 6 horas, al menos 7 horas, al menos 8 horas, al menos 9 horas o al menos 10 horas después de la administración al sujeto.

40 En algunos modos de realización, el nivel de 2,3-DPG se adquiere analizando la concentración sanguínea de 2,3-DPG.

En algunos modos de realización, el nivel de ATP se adquiere analizando la concentración sanguínea de ATP.

45 En algunos modos de realización, la actividad de PKR se adquiere analizando la concentración sanguínea de un marcador  $^{13}\text{C}$  en la sangre. Por ejemplo, se administra a un sujeto glucosa marcada con  $^{13}\text{C}$  y se incorpora a determinados intermedios glucolíticos en la sangre.

50 En algunos modos de realización, el análisis se realiza mediante análisis de muestras de fluidos corporales, tales como sangre, mediante, por ejemplo, espectroscopia de masas, por ejemplo, LC-MS.

55 En algunos modos de realización, el estándar de referencia para el nivel de compuesto 1, el nivel de 2,3-DPG, el nivel de ATP o el nivel de actividad PRK es el nivel de compuesto 1, el nivel de 2,3-DPG, el nivel de ATP, o el nivel de actividad PRK antes de la administración del compuesto 1.

En algunos modos de realización, el valor del nivel del compuesto 1 se adquiere analizando la concentración plasmática del compuesto 1.

60 En algunos modos de realización, el nivel de 2,3-DPG se adquiere analizando la concentración sanguínea de 2,3-DPG.

En algunos modos de realización, el nivel de ATP se adquiere analizando la concentración sanguínea de ATP.

65 En algunos modos de realización, la actividad de PKR se adquiere analizando la concentración sanguínea de un marcador  $^{13}\text{C}$  en la sangre. Por ejemplo, se administra a un sujeto glucosa marcada con  $^{13}\text{C}$  y se incorpora a determinados intermedios glucolíticos en la sangre.

En algunos modos de realización, el análisis se realiza mediante análisis de muestras de fluidos corporales, tales como sangre, mediante, por ejemplo, espectroscopia de masas, por ejemplo, LC-MS.

- 5 En algunos modos de realización, la concentración plasmática del compuesto 1 es de aproximadamente 10.000 ng/ml a aproximadamente 1 ng/ml, por ejemplo, de aproximadamente 1000 ng/ml a aproximadamente 10 ng/ml.

10 En algunos modos de realización, la concentración sanguínea de 2,3-DPG se reduce en al menos aproximadamente un 15 % con respecto al estándar de referencia (por ejemplo, de aproximadamente un 15 % a aproximadamente un 60 %). En algunos modos de realización, la concentración sanguínea de 2,3-DPG se reduce en al menos aproximadamente un 15 %, en al menos aproximadamente un 20 %, en al menos aproximadamente un 25 %, en al menos aproximadamente un 30 %, en al menos aproximadamente un 35 %, en al menos aproximadamente un 40 %, en al menos aproximadamente un 45 %, en al menos aproximadamente un 50 %, en al menos aproximadamente un 55 %, en al menos aproximadamente un 60 %.

15 En algunos modos de realización, la concentración sanguínea de 2,3-DPG se reduce durante al menos aproximadamente 4 horas (por ejemplo, al menos aproximadamente 8 horas, al menos aproximadamente 12 horas, al menos aproximadamente 16 horas, al menos aproximadamente 20 horas, al menos aproximadamente 24 horas, al menos aproximadamente 36 horas, al menos aproximadamente 48 horas, al menos aproximadamente 72 horas o más).

25 En algunos modos de realización, la concentración sanguínea de 2,3-DPG se reduce en al menos aproximadamente un 15 % con respecto al estándar de referencia (por ejemplo, de aproximadamente un 15 % a aproximadamente un 60 %). En algunos modos de realización, la concentración sanguínea de 2,3-DPG se reduce en al menos aproximadamente un 15 %, en al menos aproximadamente un 20 %, en al menos aproximadamente un 25 %, en al menos aproximadamente un 30 %, en al menos aproximadamente un 35 %, en al menos aproximadamente un 40 %, en al menos aproximadamente un 45 %, en al menos aproximadamente un 50 %, en al menos aproximadamente un 55 %, en al menos aproximadamente un 60 %, durante al menos aproximadamente 4 horas (por ejemplo, al menos aproximadamente 8 horas, al menos aproximadamente 12 horas, al menos aproximadamente 16 horas, al menos aproximadamente 20 horas, al menos aproximadamente 24 horas, al menos aproximadamente 36 horas, al menos aproximadamente 48 horas, al menos aproximadamente 72 horas o más).

35 En algunos modos de realización, el procedimiento comprende administrar una cantidad de compuesto 1 suficiente para proporcionar una concentración sanguínea de 2,3-DPG que se reduce en al menos un 15 % con respecto al estándar de referencia (por ejemplo, de aproximadamente un 15 % a aproximadamente un 60 %). En algunos modos de realización, la concentración sanguínea de 2,3-DPG se reduce en al menos aproximadamente un 15 %, en al menos aproximadamente un 20 %, en al menos aproximadamente un 25 %, en al menos aproximadamente un 30 %, en al menos aproximadamente un 35 %, en al menos aproximadamente un 40 %, en al menos aproximadamente un 45 %, en al menos aproximadamente un 50 %, en al menos aproximadamente un 55 %, en al menos aproximadamente un 60 %.

45 En algunos modos de realización, una única administración del compuesto 1 es suficiente para proporcionar una concentración sanguínea de 2,3-DPG reducida en al menos un 15 % con respecto al estándar de referencia (por ejemplo, de aproximadamente un 15 % a aproximadamente un 60 %). En algunos modos de realización, la concentración sanguínea de 2,3-DPG se reduce en al menos aproximadamente un 15 %, en al menos aproximadamente un 20 %, en al menos aproximadamente un 25 %, en al menos aproximadamente un 30 %, en al menos aproximadamente un 35 %, en al menos aproximadamente un 40 %, en al menos aproximadamente un 45 %, en al menos aproximadamente un 50 %, en al menos aproximadamente un 55 %, en al menos aproximadamente un 60 %.

50 En otro aspecto, se divulga el compuesto 1 para su uso en un procedimiento para tratar a un sujeto por un trastorno, por ejemplo, anemia hemolítica no esferocítica hereditaria; anemia de células falciformes; talasemia, por ejemplo, beta-talasemia; esferocitosis hereditaria; eliptocitosis hereditaria; abetalipoproteinemia; síndrome de Bassen-Kornzweig; o hemoglobinuria paroxística nocturna, que comprende administrar al sujeto una cantidad de compuesto 1 suficiente para proporcionar una concentración sanguínea de 2,3-DPG reducida en al menos un 15 % con respecto al estándar de referencia (por ejemplo, de aproximadamente un 15 % a aproximadamente un 60 %). En algunos modos de realización, la concentración sanguínea de 2,3-DPG se reduce en al menos aproximadamente un 15 %, en al menos aproximadamente un 20 %, en al menos aproximadamente un 25 %, en al menos aproximadamente un 30 %, en al menos aproximadamente un 35 %, en al menos aproximadamente un 40 %, en al menos aproximadamente un 45 %, en al menos aproximadamente un 50 %, en al menos aproximadamente un 55 %, en al menos aproximadamente un 60 %.

65 En algunos modos de realización, el estándar de referencia es, por ejemplo, el nivel de 2,3-DPG o el nivel de ATP en sangre, en un ser humano enfermo, por ejemplo, un ser humano que tiene un trastorno metabólico o un trastorno sanguíneo, por ejemplo, un ser humano diagnosticado con deficiencia de piruvato cinasa (PKD). En

algunos modos de realización, el estándar de referencia es, por ejemplo, un nivel inicial, por ejemplo, el nivel de 2,3-DPG o el nivel de ATP en sangre, en el sujeto antes de la administración del compuesto 1.

5 En algunos modos de realización, la concentración sanguínea de 2,3-DPG se reduce durante al menos aproximadamente 4 horas (por ejemplo, al menos aproximadamente 8 horas, al menos aproximadamente 12 horas, al menos aproximadamente 16 horas, al menos aproximadamente 20 horas, al menos aproximadamente 24 horas, al menos aproximadamente 36 horas, al menos aproximadamente 48 horas, al menos aproximadamente 72 horas o más).

10 En algunos modos de realización, al sujeto se le ha administrado el compuesto 1 dentro de un período preseleccionado de menos de 7 días, menos de 6 días, menos de 5 días, menos de 4 días, menos de 3 días o menos de 72 horas antes de la evaluación., por ejemplo, menos de 48 horas, menos de 24 horas, menos de 12 horas, menos de 10 horas, menos de 8 horas, menos de 6 horas, menos de 4 horas, menos de 3 horas, menos de 2 horas, menos de 1,5 horas, menos de 1 hora, menos de 45 minutos, menos de 30 minutos o menos de 15 minutos.

15 En algunos modos de realización, el sujeto se evalúa menos de 72 horas, menos de 48 horas, menos de 24 horas, menos de 12 horas, menos de 10 horas, menos de 8 horas, menos de 6 horas, menos de 4 horas, menos de 3 horas, menos de 2 horas, menos de 1,5 horas, menos de 1 hora, menos de 45 minutos, menos de 30 minutos o menos de 15 minutos, después de la administración del compuesto 1.

20 En algunos modos de realización, una única administración del compuesto 1 es suficiente para proporcionar una concentración sanguínea de 2,3-DPG reducida en al menos un 15 % con respecto al estándar de referencia (por ejemplo, de aproximadamente un 15 % a aproximadamente un 60 %). En algunos modos de realización, la concentración sanguínea de 2,3-DPG se reduce en al menos aproximadamente un 15 %, en al menos aproximadamente un 20 %, en al menos aproximadamente un 25 %, en al menos aproximadamente un 30 %, en al menos aproximadamente un 35 %, en al menos aproximadamente un 40 %, en al menos aproximadamente un 45 %, en al menos aproximadamente un 50 %, en al menos aproximadamente un 55 %, en al menos aproximadamente un 60 %. En un modo de realización, la concentración sanguínea de 2,3-DPG se reduce durante al menos aproximadamente 4 horas (por ejemplo, al menos aproximadamente 8 horas, al menos aproximadamente 12 horas, al menos aproximadamente 16 horas, al menos aproximadamente 20 horas, al menos aproximadamente 24 horas, al menos aproximadamente 36 horas, al menos aproximadamente 48 horas, al menos aproximadamente 72 horas o más).

35 En algunos modos de realización, al sujeto se le ha administrado el compuesto 1, por ejemplo, por vía oral, una dosis de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 3000 mg, por ejemplo, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1200 mg, de aproximadamente 1200 mg a aproximadamente 2000 mg o de aproximadamente 2000 mg a aproximadamente 3000 mg, por ejemplo, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 360 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 2500 mg, del compuesto 1.

40 En algunos modos de realización, al sujeto se le ha administrado el compuesto 1, por ejemplo, por vía oral, una dosis de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg, por ejemplo, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, del compuesto 1.

45 En algunos modos de realización, al sujeto se le ha administrado, por ejemplo, por vía oral, el compuesto 1 una o dos veces al día.

50 En algunos modos de realización, al sujeto se le ha administrado el compuesto 1, por ejemplo, por vía oral, dos veces al día, por ejemplo, aproximadamente cada 12 horas. En algunos modos de realización, el compuesto 1 se administra al sujeto a de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg aproximadamente cada 12 horas, por ejemplo, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg aproximadamente cada 12 horas, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg aproximadamente cada 12 horas, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg aproximadamente cada 12 horas, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1000 mg aproximadamente cada 12 horas, por ejemplo, aproximadamente 15 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 60 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 120 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 360 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 700 mg aproximadamente cada 12 horas.

55 En algunos modos de realización, al sujeto se le ha administrado el compuesto 1, por ejemplo, por vía oral, una vez al día, por ejemplo, aproximadamente cada 24 horas. En algunos modos de realización, se administra el compuesto 1, por ejemplo, por vía oral, al sujeto a de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg aproximadamente cada 24 horas, por ejemplo, aproximadamente 90 mg aproximadamente cada 24 horas,

- aproximadamente 120 mg aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente 150 mg aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente 180 mg aproximadamente cada 24 horas o aproximadamente 200 mg aproximadamente cada 24 horas.
- 5 En otro aspecto, se divulga el compuesto 1 para su uso en un procedimiento para tratar a un sujeto por un trastorno, por ejemplo, anemia hemolítica no esferocítica hereditaria; anemia de células falciformes; talasemia, por ejemplo, beta-talasemia; esferocitosis hereditaria; eliptocitosis hereditaria; abetalipoproteinemia; síndrome de Bassen-Kornzweig; o hemoglobinuria paroxística nocturna, comprendiendo el procedimiento administrar por vía oral al sujeto una dosis de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 3000 mg, por ejemplo, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg,
- 10 de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1200 mg, de aproximadamente 1200 mg a aproximadamente 2000 mg o de aproximadamente 2000 mg a aproximadamente 3000 mg, por ejemplo, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 360 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 2500 mg, del compuesto 1.
- 15 En algunos modos de realización, el trastorno es anemia hemolítica no esferocítica hereditaria.
- En algunos modos de realización, el trastorno es anemia de células falciformes.
- En algunos modos de realización, el trastorno es talasemia, por ejemplo, beta-talasemia.
- 20 En algunos modos de realización, el trastorno es esferocitosis hereditaria.
- En algunos modos de realización, el trastorno es eliptocitosis hereditaria.
- 25 En algunos modos de realización, el trastorno es el abetalipoproteinemia.
- En algunos modos de realización, el trastorno es el síndrome de Bassen-Kornzweig.
- En algunos modos de realización, el trastorno es hemoglobinuria paroxística nocturna.
- 30 En algunos modos de realización, el procedimiento comprende administrar, por ejemplo, por vía oral, al sujeto una dosis de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg, por ejemplo, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, del compuesto 1.
- 35 En algunos modos de realización, el compuesto 1 se administra una o dos veces al día.
- En algunos modos de realización, se administra el compuesto 1, por ejemplo, por vía oral, dos veces al día, por ejemplo, aproximadamente cada 12 horas. En algunos modos de realización, el compuesto 1 se administra al sujeto a de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg aproximadamente cada 12 horas, por ejemplo, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg aproximadamente cada 12 horas, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg aproximadamente cada 12 horas, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg aproximadamente cada 12 horas, de aproximadamente 500 mg a
- 40 aproximadamente 1000 mg aproximadamente cada 12 horas, por ejemplo, aproximadamente 15 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 60 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 120 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 360 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 700 mg aproximadamente cada 12 horas.
- 45 En algunos modos de realización, se administra el compuesto 1, por ejemplo, por vía oral, una vez al día, por ejemplo, aproximadamente cada 24 horas. En algunos modos de realización, se administra el compuesto 1, por ejemplo, por vía oral, al sujeto a de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg aproximadamente cada 24 horas, por ejemplo, aproximadamente 90 mg aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente 120 mg aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente 150 mg aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente 180 mg aproximadamente cada 24 horas o aproximadamente 200 mg aproximadamente cada 24 horas.
- 50 Los procedimientos de tratamiento descritos en el presente documento pueden comprender adicionalmente varias etapas de evaluación antes y/o después del tratamiento con el compuesto 1.
- 55 En algunos modos de realización, antes y/o después del tratamiento con el compuesto 1, el procedimiento comprende además la etapa de evaluar los parámetros PK y PD (por ejemplo, concentración plasmática del compuesto 1, 2,3-DPG y/o ATP). Esta evaluación se puede lograr mediante análisis de muestras de fluidos corporales, tales como sangre, mediante, por ejemplo, espectroscopía de masas, por ejemplo, LC-MS.
- 60 En otro aspecto, se divulga una unidad de dosificación oral del compuesto 1, en la que la unidad de dosificación oral consiste en de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 3000 mg, por ejemplo, de aproximadamente 10
- 65



mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1200 mg, de aproximadamente 1200 mg a aproximadamente 2000 mg o de aproximadamente 2000 mg a aproximadamente 3000 mg, por ejemplo, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 360 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 2500 mg, del compuesto 1.

En algunos modos de realización, la unidad de dosificación oral consiste en aproximadamente de 50 mg a aproximadamente 300 mg, por ejemplo, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, del compuesto 1.

En otro aspecto, se divulga un procedimiento para evaluar a un sujeto, comprendiendo el procedimiento administrar al sujeto N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperacina-1-carbonil)fenil)quinolina-8-sulfonamida (compuesto 1) y adquirir información relativa a la aparición de un acontecimiento adverso (AA) para de ese modo evaluar al sujeto.

En un modo de realización, el acontecimiento adverso se selecciona entre dolor de cabeza, náuseas, vómitos e infección de las vías respiratorias superiores. En un modo de realización, el acontecimiento adverso son náuseas. En un modo de realización, el acontecimiento adverso son vómitos. En un modo de realización, el acontecimiento adverso es una infección de las vías respiratorias superiores.

En algunos modos de realización, al sujeto se le ha administrado el compuesto 1, por ejemplo, por vía oral, una dosis de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 3000 mg, por ejemplo, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1200 mg, de aproximadamente 1200 mg a aproximadamente 2000 mg o de aproximadamente 2000 mg a aproximadamente 3000 mg, por ejemplo, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 360 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 2500 mg, del compuesto 1.

En algunos modos de realización, al sujeto se le ha administrado el compuesto 1, por ejemplo, por vía oral, una dosis de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg, por ejemplo, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, del compuesto 1.

En algunos modos de realización, al sujeto se le ha administrado, por ejemplo, por vía oral, el compuesto 1 una o dos veces al día.

En algunos modos de realización, al sujeto se le ha administrado el compuesto 1, por ejemplo, por vía oral, dos veces al día, por ejemplo, aproximadamente cada 12 horas. En algunos modos de realización, el compuesto 1 se administra al sujeto a de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg aproximadamente cada 12 horas, por ejemplo, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg aproximadamente cada 12 horas, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg aproximadamente cada 12 horas, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg aproximadamente cada 12 horas, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1000 mg aproximadamente cada 12 horas, por ejemplo, aproximadamente 15 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 60 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 120 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 360 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 700 mg aproximadamente cada 12 horas.

En algunos modos de realización, al sujeto se le ha administrado el compuesto 1, por ejemplo, por vía oral, una vez al día, por ejemplo, aproximadamente cada 24 horas. En algunos modos de realización, se administra el compuesto 1, por ejemplo, por vía oral, al sujeto a de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg aproximadamente cada 24 horas, por ejemplo, aproximadamente 90 mg aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente 120 mg aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente 150 mg aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente 180 mg aproximadamente cada 24 horas o aproximadamente 200 mg aproximadamente cada 24 horas.

Se divulga además (1) el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición que comprende el compuesto 1 o una sal del mismo y un portador; o (3) una composición farmacéutica que comprende el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable para su uso en un procedimiento para aumentar la vida útil de los glóbulos rojos (RBC) que lo necesitan, que comprende poner en contacto sangre con una cantidad eficaz de (1) compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición que comprende el compuesto 1 o una sal del mismo y un portador; o (3) una composición farmacéutica que comprende el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

- En algunos modos de realización, el procedimiento comprende administrar por vía oral al sujeto una dosis de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 3000 mg, por ejemplo, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1200 mg, de aproximadamente 1200 mg a aproximadamente 2000 mg o de aproximadamente 2000 mg a aproximadamente 3000 mg, por ejemplo, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 360 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 2500 mg, del compuesto 1.
- En algunos modos de realización, el procedimiento comprende administrar, por ejemplo, por vía oral, al sujeto una dosis de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg, por ejemplo, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, del compuesto 1.
- En algunos modos de realización, el compuesto 1 se administra una o dos veces al día.
- En algunos modos de realización, se administra el compuesto 1, por ejemplo, por vía oral, dos veces al día, por ejemplo, aproximadamente cada 12 horas. En algunos modos de realización, el compuesto 1 se administra al sujeto a de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg aproximadamente cada 12 horas, por ejemplo, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg aproximadamente cada 12 horas, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg aproximadamente cada 12 horas, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg aproximadamente cada 12 horas, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1000 mg aproximadamente cada 12 horas, por ejemplo, aproximadamente 15 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 60 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 120 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 360 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 700 mg aproximadamente cada 12 horas.
- En algunos modos de realización, se administra el compuesto 1, por ejemplo, por vía oral, una vez al día, por ejemplo, aproximadamente cada 24 horas. En algunos modos de realización, se administra el compuesto 1, por ejemplo, por vía oral, al sujeto a de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg aproximadamente cada 24 horas, por ejemplo, aproximadamente 90 mg aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente 120 mg aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente 150 mg aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente 180 mg aproximadamente cada 24 horas o aproximadamente 200 mg aproximadamente cada 24 horas.
- Se divulga además (1) el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición que comprende el compuesto 1 o una sal del mismo y un portador; o (3) una composición farmacéutica que comprende el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable para su uso en un procedimiento para regular los niveles de 2,3-difosfoglicerato, por ejemplo, reducir los niveles de 2,3-difosfoglicerato, en sangre que lo necesite, que comprende poner en contacto la sangre con una cantidad eficaz de (1) el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición que comprende el compuesto 1 o una sal del mismo y un portador; o (3) una composición farmacéutica que comprende el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.
- En algunos modos de realización, el procedimiento comprende administrar por vía oral al sujeto una dosis de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 3000 mg, por ejemplo, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1200 mg, de aproximadamente 1200 mg a aproximadamente 2000 mg o de aproximadamente 2000 mg a aproximadamente 3000 mg, por ejemplo, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 360 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 2500 mg, del compuesto 1.
- En algunos modos de realización, el procedimiento comprende administrar, por ejemplo, por vía oral, al sujeto una dosis de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg, por ejemplo, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, del compuesto 1.
- En algunos modos de realización, el compuesto 1 se administra una o dos veces al día.
- En algunos modos de realización, se administra el compuesto 1, por ejemplo, por vía oral, dos veces al día, por ejemplo, aproximadamente cada 12 horas. En algunos modos de realización, el compuesto 1 se administra al sujeto a de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg aproximadamente cada 12 horas, por ejemplo, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg aproximadamente cada 12 horas, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg aproximadamente cada 12 horas, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg aproximadamente cada 12 horas, de aproximadamente 500 mg a

aproximadamente 1000 mg aproximadamente cada 12 horas, por ejemplo, aproximadamente 15 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 60 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 120 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 360 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 700 mg aproximadamente cada 12 horas.

En algunos modos de realización, se administra el compuesto 1, por ejemplo, por vía oral, una vez al día, por ejemplo, aproximadamente cada 24 horas. En algunos modos de realización, se administra el compuesto 1, por ejemplo, por vía oral, al sujeto a de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg aproximadamente cada 24 horas, por ejemplo, aproximadamente 90 mg aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente 120 mg aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente 150 mg aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente 180 mg aproximadamente cada 24 horas o aproximadamente 200 mg aproximadamente cada 24 horas.

En otro aspecto, se divulga (1) el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición que comprende el compuesto 1 o una sal del mismo y un portador; o (3) una composición farmacéutica que comprende el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable para su uso en un procedimiento para tratar a un sujeto, comprendiendo el procedimiento: administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de (1) compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición que comprende el compuesto 1 o una sal del mismo y un portador; o (3) una composición farmacéutica que comprende el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable; y adquirir un valor para el nivel del compuesto 1, el nivel de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), el nivel de trifosfato de adenosina (ATP) o la actividad de PKR en el sujeto, para tratar de ese modo al sujeto.

En algunos modos de realización, el procedimiento comprende administrar por vía oral al sujeto una dosis de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 3000 mg, por ejemplo, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1200 mg, de aproximadamente 1200 mg a aproximadamente 2000 mg o de aproximadamente 2000 mg a aproximadamente 3000 mg, por ejemplo, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 360 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 2500 mg, del compuesto 1.

En algunos modos de realización, el procedimiento comprende administrar, por ejemplo, por vía oral, al sujeto una dosis de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg, por ejemplo, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, del compuesto 1.

En algunos modos de realización, el compuesto 1 se administra una o dos veces al día.

En algunos modos de realización, se administra el compuesto 1, por ejemplo, por vía oral, dos veces al día, por ejemplo, aproximadamente cada 12 horas. En algunos modos de realización, el compuesto 1 se administra al sujeto a de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg aproximadamente cada 12 horas, por ejemplo, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg aproximadamente cada 12 horas, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg aproximadamente cada 12 horas, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg aproximadamente cada 12 horas, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1000 mg aproximadamente cada 12 horas, por ejemplo, aproximadamente 15 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 60 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 120 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 360 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 700 mg aproximadamente cada 12 horas.

En algunos modos de realización, se administra el compuesto 1, por ejemplo, por vía oral, una vez al día, por ejemplo, aproximadamente cada 24 horas. En algunos modos de realización, se administra el compuesto 1, por ejemplo, por vía oral, al sujeto a de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg aproximadamente cada 24 horas, por ejemplo, aproximadamente 90 mg aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente 120 mg aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente 150 mg aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente 180 mg aproximadamente cada 24 horas o aproximadamente 200 mg aproximadamente cada 24 horas.

En algunos modos de realización, el valor del nivel del compuesto 1 se adquiere analizando la concentración plasmática del compuesto 1.

En algunos modos de realización, el nivel de 2,3-DPG se adquiere analizando la concentración sanguínea de 2,3-DPG.

En algunos modos de realización, el nivel de ATP se adquiere analizando la concentración sanguínea de ATP.

En algunos modos de realización, la actividad de PKR se adquiere analizando la concentración sanguínea de un marcador  $^{13}\text{C}$  en la sangre. Por ejemplo, se administra a un sujeto glucosa marcada con  $^{13}\text{C}$  y se incorpora a determinados intermedios glucolíticos en la sangre.

- 5 En algunos modos de realización, el análisis se realiza mediante análisis de muestras de fluidos corporales, tales como sangre, mediante, por ejemplo, espectroscopia de masas, por ejemplo, LC-MS.

10 En otro aspecto, se divulga (1) el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición que comprende el compuesto 1 o una sal del mismo y un portador; o (3) una composición farmacéutica que comprende el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable para su uso en un procedimiento para tratar la deficiencia de piruvato cinasa (PKD) en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de (1) compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición que comprende el compuesto 1 o una sal del mismo y un portador; o (3) una composición farmacéutica que comprende el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable, para tratar de ese modo la PKD en el sujeto.

20 En algunos modos de realización, antes, durante y/o después del tratamiento con (1) el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición que comprende el compuesto 1 o una sal del mismo y un portador; o (3) una composición farmacéutica que comprende el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable, el procedimiento comprende además la etapa de evaluar los niveles del compuesto 1, o los niveles de uno o más intermedios en la vía de la glucólisis, por ejemplo, evaluar los niveles de uno o más de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), trifosfato de adenosina (ATP) u otro intermedio en la vía de la glucólisis.

25 En algunos modos de realización, el procedimiento comprende activar una o más isoenzimas de piruvato cinasa, por ejemplo, una o más de las isoenzimas PKR, PKM2 y/o PKL.

30 En algunos modos de realización, el procedimiento comprende activar la isoenzima de PKR de tipo silvestre y/o una isoenzima de PKR mutante.

35 En algunos modos de realización, el procedimiento comprende administrar por vía oral al sujeto una dosis de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 3000 mg, por ejemplo, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1200 mg, de aproximadamente 1200 mg a aproximadamente 2000 mg o de aproximadamente 2000 mg a aproximadamente 3000 mg, por ejemplo, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 360 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 2500 mg, del compuesto 1.

40 En algunos modos de realización, el procedimiento comprende administrar, por ejemplo, por vía oral, al sujeto una dosis de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg, por ejemplo, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, del compuesto 1.

45 En algunos modos de realización, el compuesto 1 se administra una o dos veces al día.

50 En algunos modos de realización, se administra el compuesto 1, por ejemplo, por vía oral, dos veces al día, por ejemplo, aproximadamente cada 12 horas. En algunos modos de realización, el compuesto 1 se administra al sujeto a de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg aproximadamente cada 12 horas, por ejemplo, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg aproximadamente cada 12 horas, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg aproximadamente cada 12 horas, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg aproximadamente cada 12 horas, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1000 mg aproximadamente cada 12 horas, por ejemplo, aproximadamente 15 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 60 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 120 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 360 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 700 mg aproximadamente cada 12 horas.

60 En algunos modos de realización, se administra el compuesto 1, por ejemplo, por vía oral, una vez al día, por ejemplo, aproximadamente cada 24 horas. En algunos modos de realización, se administra el compuesto 1, por ejemplo, por vía oral, al sujeto a de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg aproximadamente cada 24 horas, por ejemplo, aproximadamente 90 mg aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente 120 mg aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente 150 mg aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente 180 mg aproximadamente cada 24 horas o aproximadamente 200 mg aproximadamente cada 24 horas.

65

En otro aspecto, se divulga (1) el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición que comprende el compuesto 1 o una sal del mismo y un portador; o (3) una composición farmacéutica que comprende el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable para su uso en un procedimiento de activar piruvato cinasa en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de (1) compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición que comprende el compuesto 1 o una sal del mismo y un portador; o (3) una composición farmacéutica que comprende el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable, para activar de ese modo la piruvato cinasa en el sujeto.

En algunos modos de realización, el procedimiento comprende activar una o más isoenzimas de piruvato cinasa, por ejemplo, una o más de las isoenzimas PKR, PKM2 y/o PKL.

En algunos modos de realización, el procedimiento comprende activar la isoenzima de PKR de tipo silvestre y/o una isoenzima de PKR mutante. En algunos modos de realización, la isoenzima de PKR mutante se selecciona de G332S, G364D, T384M, G37E, R479H, R479K, R486W, R532W, R510Q, I90N y R490W.

En algunos modos de realización, el procedimiento comprende administrar por vía oral al sujeto una dosis de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 3000 mg, por ejemplo, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1200 mg, de aproximadamente 1200 mg a aproximadamente 2000 mg o de aproximadamente 2000 mg a aproximadamente 3000 mg, por ejemplo, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 360 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 2500 mg, del compuesto 1.

En algunos modos de realización, el procedimiento comprende administrar, por ejemplo, por vía oral, al sujeto una dosis de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg, por ejemplo, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, del compuesto 1.

En algunos modos de realización, el compuesto 1 se administra una o dos veces al día.

En algunos modos de realización, se administra el compuesto 1, por ejemplo, por vía oral, dos veces al día, por ejemplo, aproximadamente cada 12 horas. En algunos modos de realización, el compuesto 1 se administra al sujeto a de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg aproximadamente cada 12 horas, por ejemplo, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg aproximadamente cada 12 horas, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg aproximadamente cada 12 horas, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg aproximadamente cada 12 horas, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1000 mg aproximadamente cada 12 horas, por ejemplo, aproximadamente 15 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 60 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 120 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 360 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 700 mg aproximadamente cada 12 horas.

En algunos modos de realización, se administra el compuesto 1, por ejemplo, por vía oral, una vez al día, por ejemplo, aproximadamente cada 24 horas. En algunos modos de realización, se administra el compuesto 1, por ejemplo, por vía oral, al sujeto a de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg aproximadamente cada 24 horas, por ejemplo, aproximadamente 90 mg aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente 120 mg aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente 150 mg aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente 180 mg aproximadamente cada 24 horas o aproximadamente 200 mg aproximadamente cada 24 horas.

Se divulga además (1) el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición que comprende el compuesto 1 o una sal del mismo y un portador; o (3) una composición farmacéutica que comprende el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable para su uso en un procedimiento para tratar la anemia hemolítica no esferocítica hereditaria que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de (1) compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición que comprende el compuesto 1 o una sal del mismo y un portador; o (3) una composición farmacéutica que comprende el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

En algunos modos de realización, antes, durante y/o después del tratamiento con (1) el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición que comprende el compuesto 1 o una sal del mismo y un portador; o (3) una composición farmacéutica que comprende el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable, el procedimiento comprende además la etapa de evaluar el nivel del compuesto 1, o los niveles de uno o más intermedios en la

vía de la glucólisis, por ejemplo, evaluar los niveles de uno o más de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), trifosfato de adenosina (ATP) u otro intermedio en la vía de la glucólisis.

En algunos modos de realización, el procedimiento comprende administrar por vía oral al sujeto una dosis de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 3000 mg, por ejemplo, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1200 mg, de aproximadamente 1200 mg a aproximadamente 2000 mg o de aproximadamente 2000 mg a aproximadamente 3000 mg, por ejemplo, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 360 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 2500 mg, del compuesto 1.

En algunos modos de realización, el procedimiento comprende administrar, por ejemplo, por vía oral, al sujeto una dosis de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg, por ejemplo, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, del compuesto 1.

En algunos modos de realización, el compuesto 1 se administra una o dos veces al día.

En algunos modos de realización, se administra el compuesto 1, por ejemplo, por vía oral, dos veces al día, por ejemplo, aproximadamente cada 12 horas. En algunos modos de realización, el compuesto 1 se administra al sujeto a de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg aproximadamente cada 12 horas, por ejemplo, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg aproximadamente cada 12 horas, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg aproximadamente cada 12 horas, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg aproximadamente cada 12 horas, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1000 mg aproximadamente cada 12 horas, por ejemplo, aproximadamente 15 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 60 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 120 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 360 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 700 mg aproximadamente cada 12 horas.

En algunos modos de realización, se administra el compuesto 1, por ejemplo, por vía oral, una vez al día, por ejemplo, aproximadamente cada 24 horas. En algunos modos de realización, se administra el compuesto 1, por ejemplo, por vía oral, al sujeto a de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg aproximadamente cada 24 horas, por ejemplo, aproximadamente 90 mg aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente 120 mg aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente 150 mg aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente 180 mg aproximadamente cada 24 horas o aproximadamente 200 mg aproximadamente cada 24 horas. Se divulga además (1) el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición que comprende el compuesto 1 o una sal del mismo y un portador; o (3) una composición farmacéutica que comprende el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable para su uso en un procedimiento para vencer la anemia de células falciformes que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de (1) compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición que comprende el compuesto 1 o una sal del mismo y un portador; o (3) una composición farmacéutica que comprende el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

En algunos modos de realización, antes, durante y/o después del tratamiento con (1) el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición que comprende el compuesto 1 o una sal del mismo y un portador; o (3) una composición farmacéutica que comprende el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable, el procedimiento comprende además la etapa de evaluar el nivel del compuesto 1, o los niveles de uno o más intermedios en la vía de la glucólisis, por ejemplo, evaluar los niveles de uno o más de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), trifosfato de adenosina (ATP) u otro intermedio en la vía de la glucólisis.

En algunos modos de realización, el procedimiento comprende administrar por vía oral al sujeto una dosis de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 3000 mg, por ejemplo, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1200 mg, de aproximadamente 1200 mg a aproximadamente 2000 mg o de aproximadamente 2000 mg a aproximadamente 3000 mg, por ejemplo, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 360 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 2500 mg, del compuesto 1.

En algunos modos de realización, el procedimiento comprende administrar, por ejemplo, por vía oral, al sujeto una dosis de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg, por ejemplo, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, del compuesto 1.

En algunos modos de realización, el compuesto 1 se administra una o dos veces al día.

5 En algunos modos de realización, se administra el compuesto 1, por ejemplo, por vía oral, dos veces al día, por ejemplo, aproximadamente cada 12 horas. En algunos modos de realización, el compuesto 1 se administra al sujeto a de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg aproximadamente cada 12 horas, por ejemplo, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg aproximadamente cada 12 horas, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg aproximadamente cada 12 horas, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg aproximadamente cada 12 horas, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1000 mg aproximadamente cada 12 horas, por ejemplo, aproximadamente 15 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 60 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 120 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 360 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 700 mg aproximadamente cada 12 horas.

15 En algunos modos de realización, se administra el compuesto 1, por ejemplo, por vía oral, una vez al día, por ejemplo, aproximadamente cada 24 horas. En algunos modos de realización, se administra el compuesto 1, por ejemplo, por vía oral, al sujeto a de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg aproximadamente cada 24 horas, por ejemplo, aproximadamente 90 mg aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente 120 mg aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente 150 mg aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente 180 mg aproximadamente cada 24 horas o aproximadamente 200 mg aproximadamente cada 24 horas.

25 Se divulga además (1) el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición que comprende el compuesto 1 o una sal del mismo y un portador; o (3) una composición farmacéutica que comprende el Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable para su uso en un procedimiento para tratar la anemia hemolítica (por ejemplo, anemia hemolítica crónica causada por deficiencia de fosfoglicerato cinasa, Blood Cells Mol Dis, 2011; 46(3):206) que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de (1) el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición que comprende el compuesto 1 o una sal del mismo y un portador; o (3) una composición farmacéutica que comprende el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

35 En algunos modos de realización, antes, durante y/o después del tratamiento con (1) el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición que comprende el compuesto 1 o una sal del mismo y un portador; o (3) una composición farmacéutica que comprende el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable, el procedimiento comprende además la etapa de evaluar el nivel del compuesto 1, o los niveles de uno o más intermedios en la vía de la glucólisis, por ejemplo, evaluar los niveles de uno o más de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), trifosfato de adenosina (ATP) u otro intermedio en la vía de la glucólisis.

40 En algunos modos de realización, el procedimiento comprende administrar por vía oral al sujeto una dosis de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 3000 mg, por ejemplo, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1200 mg, de aproximadamente 1200 mg a aproximadamente 2000 mg o de aproximadamente 2000 mg a aproximadamente 3000 mg, por ejemplo, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 360 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 2500 mg, del compuesto 1.

45 En algunos modos de realización, el procedimiento comprende administrar, por ejemplo, por vía oral, al sujeto una dosis de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg, por ejemplo, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, del compuesto 1.

55 En algunos modos de realización, el compuesto 1 se administra una o dos veces al día.

60 En algunos modos de realización, se administra el compuesto 1, por ejemplo, por vía oral, dos veces al día, por ejemplo, aproximadamente cada 12 horas. En algunos modos de realización, el compuesto 1 se administra al sujeto a de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg aproximadamente cada 12 horas, por ejemplo, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg aproximadamente cada 12 horas, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg aproximadamente cada 12 horas, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg aproximadamente cada 12 horas, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1000 mg aproximadamente cada 12 horas, por ejemplo, aproximadamente 15 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 60 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 120 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 360 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 700 mg aproximadamente cada 12 horas.

En algunos modos de realización, se administra el compuesto 1, por ejemplo, por vía oral, una vez al día, por ejemplo, aproximadamente cada 24 horas. En algunos modos de realización, el compuesto 1 se administra, por ejemplo, por vía oral, al sujeto a de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg aproximadamente cada 24 horas, por ejemplo, aproximadamente 90 mg aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente 120 mg aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente 150 mg aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente 180 mg aproximadamente cada 24 horas.

Se divulga además (1) el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición que comprende el compuesto 1 o una sal del mismo y un portador; o (3) una composición farmacéutica que comprende el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable para su uso en un procedimiento para tratar la talasemia (por ejemplo, beta-talasemia), esferocitosis hereditaria, eliptocitosis hereditaria, abetalipoproteinemia (o síndrome de Bassen-Kornzweig), hemoglobinuria paroxística nocturna, anemia hemolítica adquirida (por ejemplo, anemias congénitas (por ejemplo, enzimopatías)), o anemia de enfermedades crónicas que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de (1) N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperacina-1-carbonil)fenil)quinolina-8-sulfonamida (compuesto 1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición que comprende el compuesto 1 o una sal del mismo y un portador; o (3) una composición farmacéutica que comprende el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

En algunos modos de realización, antes, durante y/o después del tratamiento con (1) el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición que comprende el compuesto 1 o una sal del mismo y un portador; o (3) una composición farmacéutica que comprende el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable, el procedimiento comprende además la etapa de evaluar el nivel del compuesto 1, o los niveles de uno o más intermedios en la vía de la glucólisis, por ejemplo, evaluar los niveles de uno o más de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), trifosfato de adenosina (ATP) u otro intermedio en la vía de la glucólisis.

En algunos modos de realización, el procedimiento comprende administrar por vía oral al sujeto una dosis de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 3000 mg, por ejemplo, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1200 mg, de aproximadamente 1200 mg a aproximadamente 2000 mg o de aproximadamente 2000 mg a aproximadamente 3000 mg, por ejemplo, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 360 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 2500 mg, del compuesto 1.

En algunos modos de realización, el procedimiento comprende administrar, por ejemplo, por vía oral, al sujeto una dosis de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg, por ejemplo, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, del compuesto 1.

En algunos modos de realización, el compuesto 1 se administra una o dos veces al día.

En algunos modos de realización, se administra el compuesto 1, por ejemplo, por vía oral, dos veces al día, por ejemplo, aproximadamente cada 12 horas. En algunos modos de realización, el compuesto 1 se administra al sujeto a de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg aproximadamente cada 12 horas, por ejemplo, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg aproximadamente cada 12 horas, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg aproximadamente cada 12 horas, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg aproximadamente cada 12 horas, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1000 mg aproximadamente cada 12 horas, por ejemplo, aproximadamente 15 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 60 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 120 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 360 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 700 mg aproximadamente cada 12 horas.

En algunos modos de realización, se administra el compuesto 1, por ejemplo, por vía oral, una vez al día, por ejemplo, aproximadamente cada 24 horas. En algunos modos de realización, el compuesto 1 se administra, por ejemplo, por vía oral, al sujeto a de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg aproximadamente cada 24 horas, por ejemplo, aproximadamente 90 mg aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente 120 mg aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente 150 mg aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente 180 mg aproximadamente cada 24 horas.

Se divulga además (1) el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición que comprende el compuesto 1 o una sal del mismo y un portador; o (3) una composición farmacéutica que comprende el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable para su uso en un procedimiento para tratar enfermedades o afecciones que están asociadas con



niveles aumentados de 2,3-difosfoglicerato (por ejemplo, enfermedades hepáticas (Am J Gastroenterol, 1987;82(12):1283) y de Parkinson (J. Neurol, Neurosurg, and Psychiatry 1976;39:952) que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de (1) compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición que comprende el compuesto 1 o una sal del mismo y un portador; o (3) una composición farmacéutica que comprende el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

En algunos modos de realización, el procedimiento comprende administrar por vía oral al sujeto una dosis de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 3000 mg, por ejemplo, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1200 mg, de aproximadamente 1200 mg a aproximadamente 2000 mg o de aproximadamente 2000 mg a aproximadamente 3000 mg, por ejemplo, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 360 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 2500 mg, del compuesto 1.

En algunos modos de realización, el procedimiento comprende administrar, por ejemplo, por vía oral, al sujeto una dosis de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg, por ejemplo, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, del compuesto 1.

En algunos modos de realización, el compuesto 1 se administra una o dos veces al día.

En algunos modos de realización, se administra el compuesto 1, por ejemplo, por vía oral, dos veces al día, por ejemplo, aproximadamente cada 12 horas. En algunos modos de realización, el compuesto 1 se administra al sujeto a de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg aproximadamente cada 12 horas, por ejemplo, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg aproximadamente cada 12 horas, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg aproximadamente cada 12 horas, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg aproximadamente cada 12 horas, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1000 mg aproximadamente cada 12 horas, por ejemplo, aproximadamente 15 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 60 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 120 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 360 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 700 mg aproximadamente cada 12 horas.

En algunos modos de realización, se administra el compuesto 1, por ejemplo, por vía oral, una vez al día, por ejemplo, aproximadamente cada 24 horas. En algunos modos de realización, el compuesto 1 se administra, por ejemplo, por vía oral, al sujeto a de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg aproximadamente cada 24 horas, por ejemplo, aproximadamente 90 mg aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente 120 mg aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente 150 mg aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente 180 mg aproximadamente cada 24 horas.

Un compuesto N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperacina-1-carbonil)fenil)quinolina-8-sulfonamida (compuesto 1) y composiciones que comprenden el compuesto 1 descritas en el presente documento son activadores alostéricos de mutantes e isoformas de PKR que tienen actividades inferiores en comparación con el tipo silvestre, por lo que son útiles para los procedimientos de la presente invención. Dichas mutaciones en PKR pueden afectar a la actividad enzimática (eficiencia catalítica), las propiedades reguladoras (modulación por fructosa bisfosfato (FBP)/ATP) y/o la termoestabilidad de la enzima. Ejemplos de dichas mutaciones se describen en Valentini *et al.*, JBC 2002. Algunos ejemplos de mutantes que se activan mediante los compuestos descritos en el presente documento incluyen G332S, G364D, T384M, G37E, R479H, R479K, R486W, R532W, R510Q, I90N y R490W. Sin estar ligado a ninguna teoría, el compuesto 1 afecta las actividades de los mutantes de PKR activando mutantes de PKR que no responden a FBP, restaurando la termoestabilidad a mutantes con estabilidad disminuida o restaurando la eficiencia catalítica a mutantes deteriorados. El compuesto 1 también es un activador de PKR de tipo silvestre.

En un modo de realización, para aumentar la vida útil de los glóbulos rojos, se añade N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperacina-1-carbonil)fenil)quinolina-8-sulfonamida (compuesto 1), composición o composición farmacéutica descrita en el presente documento directamente a sangre completa o concentrado de células de forma extracorpórea o se proporciona al sujeto (por ejemplo, el paciente) directamente (por ejemplo, por vías de administración i.p., i.v., i.m., oral, por inhalación (administración en aerosol), transdérmica, sublingual y otras). Sin estar ligado a ninguna teoría, el compuesto 1 aumenta la vida útil de los glóbulos rojos, contrarrestando así el envejecimiento de la sangre almacenada, al afectar a la velocidad de liberación de 2,3-DPG de la sangre. Una disminución en el nivel de concentración de 2,3-DPG induce un desplazamiento hacia la izquierda de la curva de disociación oxígeno-hemoglobina y desplaza el equilibrio alostérico al R, o estado oxigenado, produciendo así una inhibición terapéutica de la polimerización intracelular que subyace a la anemia falciforme al aumentar afinidad por el oxígeno debido al agotamiento del 2,3-DPG, estabilizando así la oxihemoglobina más soluble. Por consiguiente, en un modo de realización, el compuesto 1 es útil como agente antifalciforme. En otro modo de

realización, para regular el 2,3-difosfoglicerato, por ejemplo reducir los niveles de 2,3-difosfoglicerato, el compuesto 1 se añade directamente a sangre completa o concentrado de células extracorpóreas o se proporciona al sujeto (por ejemplo, el paciente) directamente (por ejemplo, mediante vías de administración i.p., i.v., i.m., oral, por inhalación (administración en aerosol), transdérmica, sublingual y otras).

5

#### Breve descripción de los dibujos

La figura 1 representa gráficos de líneas que muestran la actividad de PKR (izquierda), los niveles de ATP (centro) y los niveles de 2,3-DPG (derecha) en sangre completa de ratones C57/BL6 tratados con una dosis única de un compuesto N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperacina-1-carbonil)fenil)quinolina-8-sulfonamida (compuesto 1) a cuatro niveles de dosis (1 mpk, 10 mpk, 50 mpk y 150 mpk). *Fila superior*: Datos sin procesar para evaluaciones de actividad de PKR, nivel de ATP y nivel de 2,3-DPG; *Fila central*: Cambios porcentuales de cada marcador para cada dosis normalizada a tratado con vehículo; *Fila inferior*: Correlación farmacocinética/farmacodinámica entre la exposición al compuesto 1 en plasma y cada marcador.

15

La figura 2 representa gráficos de líneas que muestran la actividad de PKR (izquierda), los niveles de ATP (centro) y los niveles de 2,3-DPG (derecha) en sangre completa de ratones C57/BL6 tratados con dosis múltiples (13 dosis, BID) de un compuesto N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperacina-1-carbonil)fenil)quinolina-8-sulfonamida (compuesto 1) a cuatro niveles de dosis (1 mpk, 10 mpk, 50 mpk y 150 mpk). *Fila superior*: Datos sin procesar para evaluaciones de actividad de PKR, nivel de ATP y nivel de 2,3-DPG; *Fila central*: Cambios porcentuales de cada marcador para cada dosis normalizada a tratado con vehículo; *Fila inferior*: Correlación farmacocinética/farmacodinámica entre la exposición al compuesto 1 en plasma y cada marcador.

20

La figura 3 representa un esquema para la determinación de la actividad del flujo de PK en ratones. A ratones C57/BL6 se les administran 13 dosis (BID) de un compuesto N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperacina-1-carbonil)fenil)quinolina-8-sulfonamida (compuesto 1, 100 mpk) y se extraen muestras de sangre completa a lo largo del tiempo. Las muestras de sangre se incuban inmediatamente a 37 °C en presencia de [U-<sup>13</sup>C<sub>6</sub>]-glucosa y los metabolitos se extraen y cuantifican. Los datos resultantes se someten a un modelo de flujo cinético para determinar el cambio general en el flujo de carbono a través de la reacción de PKR.

25

La figura 4 representa un resumen del número de sujetos que experimentaron acontecimientos adversos (AA) por grupo de tratamiento en el estudio SAD, incluyendo el conjunto de análisis de seguridad de los períodos de alimentación y ayuno.

30

La figura 5 representa un gráfico de líneas que muestra los perfiles medios de concentración-tiempo de un compuesto N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperacina-1-carbonil)fenil)quinolina-8-sulfonamida (compuesto 1) en plasma humano después de una única dosis oral a 30 mg, 120 mg, 360 mg, 700 mg, 1400 mg y 2500 mg.

35

La figura 6 representa los valores de los parámetros farmacocinéticos (PK) de un compuesto N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperacina-1-carbonil)fenil)quinolina-8-sulfonamida, compuesto 1, después de una dosis oral única (estudio SAD).

40

La figura 7 representa un gráfico de líneas que muestra los perfiles medios de concentración-tiempo de 2,3-DPG en sangre humana después de una dosis oral única de placebo, 30 mg, 120 mg, 360 mg, 700 mg, 1400 mg y 2500 mg de un compuesto N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperacina-1-carbonil)fenil)quinolina-8-sulfonamida (compuesto 1).

45

La figura 8 representa un gráfico de líneas que muestra los perfiles medios de concentración en sangre-tiempo de 2,3-DPG después de múltiples dosis orales de placebo, 120 mg y 360 mg de un compuesto N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperacina-1-carbonil)fenil)quinolina-8-sulfonamida (compuesto 1) para las cohortes 1 y 2 en el estudio MAD.

50

La figura 9 representa un gráfico de líneas que muestra los perfiles medios de concentración en sangre-tiempo de ATP después de múltiples dosis orales de placebo, 120 mg y 360 mg de un compuesto N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperacina-1-carbonil)fenil)quinolina-8-sulfonamida (compuesto 1) para las cohortes 1 y 2 en el estudio MAD.

55

La figura 10A representa un gráfico de líneas que muestra el cambio con respecto a los perfiles iniciales de concentración-tiempo de 2,3-DPG después de múltiples dosis orales de placebo, 15 mg (c12h), 60 mg (c12h), 120 mg (c12h), 360 mg (c12h), 700 mg (c12h) de un compuesto N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperacina-1-carbonil)fenil)quinolina-8-sulfonamida (compuesto 1), o una dosis única del compuesto 1 a 120 mg (c24h).

60

La figura 10B representa un gráfico de líneas que muestra el cambio con respecto a los perfiles iniciales de concentración-tiempo de ATP después de múltiples dosis orales de placebo, 15 mg (c12h), 60 mg (c12h), 120 mg (c12h), 360 mg (c12h), 700 mg (c12h) de un compuesto N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperacina-1-carbonil)fenil)quinolina-8-sulfonamida (compuesto 1), o una dosis única del compuesto 1 a 120 mg (c24h).

65

La figura 11 es un esquema que ilustra el estudio de fase 2 descrito en los ejemplos en el presente documento. BID (c12h) = dos veces al día (cada 12 horas); DRT = equipo de revisión de datos; PKR = isoforma en glóbulos rojos de piruvato cinasa; TBD = por determinar; s = semanas.

La figura 12 es un esquema que describe la reacción enzimática de la piruvato cinasa R (PKR) y cómo varias evaluaciones farmacodinámicas (PD) contribuyen a una comprensión mecanicista de la acción del compuesto 1.

## Descripción detallada de la invención

Los detalles de construcción y la disposición de los componentes establecidos en la siguiente descripción o ilustrados en los dibujos no pretenden ser limitantes. Los modos de realización se pueden poner en práctica o llevar a cabo de diversas maneras. La fraseología y la terminología usadas en el presente documento son para el propósito de descripción y no se deben considerar como limitantes. El uso de los términos "que incluye", "que comprende" o "que tiene", "que contiene", "que implica" y de variaciones de los mismos en el presente documento pretende englobar los elementos enumerados después de esto y equivalentes de los mismos así como elementos adicionales.

Como se usa en el presente documento, el término "tratar" significa disminuir, suprimir, atenuar, rebajar, detener o estabilizar el desarrollo o progresión de una enfermedad/trastorno (por ejemplo, anemia hemolítica no esferocítica hereditaria; anemia de células falciformes; talasemia, por ejemplo, beta-talasemia; esferocitosis hereditaria; eliptocitosis hereditaria; abetalipoproteinemia; síndrome de Bassen-Kornzweig; o hemoglobinuria paroxística nocturna), disminuir la gravedad de la enfermedad/trastorno (por ejemplo, anemia hemolítica no esferocítica hereditaria; anemia de células falciformes; talasemia, por ejemplo, beta-talasemia; esferocitosis hereditaria; eliptocitosis hereditaria; abetalipoproteinemia; síndrome de Bassen-Kornzweig; o hemoglobinuria paroxística nocturna) o mejorar los síntomas asociados con la enfermedad/trastorno (por ejemplo, anemia hemolítica no esferocítica hereditaria; anemia de células falciformes; talasemia, por ejemplo, beta-talasemia; esferocitosis hereditaria; eliptocitosis hereditaria; abetalipoproteinemia; síndrome de Bassen-Kornzweig; o hemoglobinuria paroxística nocturna).

Como se usa en el presente documento, una cantidad de un compuesto N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperacina-1-carbonil)fenil)quinolina-8-sulfonamida (compuesto 1) eficaz para tratar un trastorno, o una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad del compuesto que es eficaz, tras la administración de una única o múltiples dosis a un sujeto, para tratar una célula, o para curar, aliviar, calmar o mejorar a un sujeto con un trastorno más allá de lo esperado en ausencia de dicho tratamiento.

Como se usa en el presente documento, la cantidad de dosificación se refiere a la base libre del compuesto 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, hidrato) del mismo.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" pretende significar un ser humano. Los sujetos humanos ejemplares incluyen un paciente humano (denominado paciente) que tiene un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento o un sujeto normal.

Como se usa en el presente documento, el término "adquirir" o "que adquiere", tal como se usan los términos en el presente documento, se refiere a obtener la posesión de una entidad física (por ejemplo, una muestra, por ejemplo, una muestra de sangre o una muestra de plasma sanguíneo), o un valor, por ejemplo, un valor numérico, "adquiriendo directamente" o "adquiriendo indirectamente" la entidad física o el valor. "Adquirir directamente" significa realizar un proceso (por ejemplo, un procedimiento analítico) para obtener la entidad física o el valor. "Adquirir indirectamente" se refiere a recibir la entidad física o el valor de otra parte o fuente (por ejemplo, un laboratorio externo que adquirió directamente la entidad física o el valor). Adquirir directamente un valor incluye realizar un proceso que incluye un cambio físico en una muestra u otra sustancia, por ejemplo, realizar un proceso analítico que incluye un cambio físico en una sustancia, por ejemplo, una muestra, realizando un procedimiento analítico, por ejemplo, un procedimiento como se describe en el presente documento, por ejemplo, mediante análisis de muestra de fluido corporal, tal como sangre mediante, por ejemplo, espectroscopía de masas, por ejemplo, LC-MS.

## Procedimientos de tratamiento

Se divulga el compuesto 1 para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad, afección o trastorno como se describe en el presente documento (por ejemplo, tratar) que comprende administrar a un sujeto que lo necesita N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperacina-1-carbonil)fenil)quinolina-8-sulfonamida (compuesto 1).

En algunos modos de realización, el trastorno se selecciona entre anemia hemolítica no esferocítica hereditaria; anemia falciforme; talasemia, por ejemplo, beta-talasemia; esferocitosis hereditaria; eliptocitosis hereditaria; abetalipoproteinemia; síndrome de Bassen-Kornzweig; o hemoglobinuria paroxística nocturna.

La N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperacina-1-carbonil)fenil)quinolina-8-sulfonamida (compuesto 1) y las composiciones descritas en el presente documento se pueden administrar a células en cultivo, por ejemplo, *in vitro* o *ex vivo*, o a un sujeto, por ejemplo, *in vivo*, para tratar, prevenir y/o diagnosticar una variedad de trastornos, incluyendo los que se describen en el presente documento a continuación.

#### Composiciones y vías de administración

Las composiciones delineadas en el presente documento incluyen el compuesto N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperacina-1-carbonil)fenil)quinolina-8-sulfonamida (compuesto 1), así como agentes terapéuticos adicionales, si están presentes, en cantidades eficaces para lograr una modulación de una enfermedad o síntomas de enfermedad, incluyendo los descritos en el presente documento.

La expresión "portador o adyuvante farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador o adyuvante que puede administrarse a un paciente, junto con el compuesto 1, y que no destruye la actividad farmacológica del mismo y no es tóxico cuando se administra en dosis suficientes para administrar una cantidad terapéutica del compuesto.

Los portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDSS) tales como succinato de D- $\alpha$ -tocoferol polietilenglicol 1000, tensioactivos usados en formas de dosificación farmacéuticas tales como Tweens u otras matrices de administración poliméricas similares, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias tamponantes tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de vegetales saturados, ácidos grasos, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato potásico, cloruro sódico, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliácridatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana. También se pueden usar ventajosamente ciclodextrinas tales como  $\alpha$ -,  $\beta$ - y  $\gamma$ -ciclodextrina, o derivados químicamente modificados tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluyendo 2- y 3-hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados para mejorar la liberación de compuestos de la fórmulas descritas en el presente documento.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí se pueden administrar por vía oral en cualquier forma de dosificación aceptable por vía oral incluyendo, pero sin limitarse a, cápsulas, comprimidos, emulsiones, y suspensiones, dispersiones y soluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los portadores que se usan comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Típicamente, también se añaden agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se administran por vía oral suspensiones y/o emulsiones acuosas, el ingrediente activo puede suspenderse o disolverse en una fase oleosa y combinarse con agentes emulsionantes y/o de suspensión. Si se desea, se pueden añadir determinados agentes edulcorantes y/o saborizantes y/o colorantes.

En algunos modos de realización, el compuesto 1 se administra por vía oral al sujeto a una dosis de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 3000 mg, por ejemplo, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1200 mg, de aproximadamente 1200 mg a aproximadamente 2000 mg o de aproximadamente 2000 mg a aproximadamente 3000 mg, por ejemplo, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 360 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 2500 mg.

En algunos modos de realización, el procedimiento comprende administrar, por ejemplo, por vía oral, al sujeto una dosis de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg, por ejemplo, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, del compuesto 1.

En algunos modos de realización, el compuesto 1 se administra una o dos veces al día.

En algunos modos de realización, se administra el compuesto 1, por ejemplo, por vía oral, dos veces al día, por ejemplo, aproximadamente cada 12 horas. En algunos modos de realización, el compuesto 1 se administra al sujeto a de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg aproximadamente cada 12 horas, por ejemplo, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg aproximadamente cada 12 horas, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg aproximadamente cada 12 horas, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg aproximadamente cada 12 horas, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1000 mg aproximadamente cada 12 horas, por ejemplo, aproximadamente 15 mg

aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 60 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 120 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 360 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 700 mg aproximadamente cada 12 horas.

- 5 En algunos modos de realización, se administra el compuesto 1, por ejemplo, por vía oral, una vez al día, por ejemplo, aproximadamente cada 24 horas. En algunos modos de realización, el compuesto 1 se administra, por ejemplo, por vía oral, al sujeto a de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg aproximadamente cada 24 horas, por ejemplo, aproximadamente 90 mg aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente 120 mg aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente 150 mg aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente 180 mg aproximadamente cada 24 horas.

10 Cuando las composiciones proporcionadas aquí comprenden una combinación del compuesto 1 y uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales, tanto el compuesto como el agente adicional deben estar presentes a niveles de dosificación de entre aproximadamente un 1 y un 100 %, y más preferentemente entre 15 aproximadamente un 5 y un 95 % de la dosificación administrada habitualmente en una pauta de monoterapia. Los agentes adicionales se pueden administrar por separado, como parte de un régimen de dosis múltiples, de los compuestos proporcionados aquí. De forma alternativa, esos agentes pueden ser parte de una forma de dosificación única, mezclada junto con el compuesto 1 en una composición única.

20 Es posible que se requieran dosis más bajas o más altas que las mencionadas anteriormente. Las dosis y los regímenes de tratamiento específicos para cualquier paciente en particular dependerán de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la tasa de excreción y la combinación de fármacos, la gravedad y el curso de la enfermedad, afección o síntomas, la disposición del paciente ante la enfermedad, 25 afección o síntomas y el criterio del médico tratante.

Tras la mejora del estado de un paciente, se puede administrar, si es necesario, una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación proporcionada aquí. Posteriormente, la dosis o la frecuencia de administración, o ambas, pueden reducirse, en función de los síntomas, hasta un nivel en el que se conserva el estado mejorado cuando los síntomas se han aliviado al nivel deseado. Sin embargo, los pacientes pueden 30 requerir tratamiento intermitente a largo plazo ante cualquier recidiva de los síntomas de enfermedad.

#### Selección y supervisión de pacientes

35 El compuesto N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperacina-1-carbonil)fenil)quinolina-8-sulfonamida (compuesto 1) puede activar PKR de tipo silvestre y/o PKR mutantes. Algunos ejemplos de mutantes que se activan mediante los compuestos descritos en el presente documento incluyen G332S, G364D, T384M, G37E, R479H, R479K, R486W, R532W, R510Q, I90N y R490W. Por consiguiente, se puede seleccionar un paciente y/o sujeto para tratamiento usando el compuesto 1 evaluando primero al paciente y/o sujeto para determinar si el sujeto porta 40 una mutación en PKR (por ejemplo, una de las mutaciones como se describen en el presente documento), y si se determina que el sujeto porta una mutación en PKR, por lo tanto, necesita activar la actividad de la PKR mutante y a continuación, opcionalmente, administrar al sujeto el compuesto 1. Se puede evaluar que un sujeto porta una mutación en PKR usando procedimientos conocidos en la técnica. El sujeto también puede ser supervisado, por ejemplo, después de la administración del compuesto 1. En modos de realización, el sujeto puede ser 45 supervisado para la evaluación de determinados parámetros PK/PD del compuesto 1, tales como niveles del compuesto 1, niveles de 2,3-DPG o niveles de ATP.

#### Ejemplos

##### 50 **Ejemplo 1. Síntesis de N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperacina-1-carbonil)fenil)quinolina-8-sulfonamida (compuesto 1)**

La síntesis del compuesto 1 se llevó a cabo siguiendo el procedimiento descrito en la patente de EE.UU. n.º 8.785.450.

##### 55 **Ejemplo 2. La activación por N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperacina-1-carbonil)fenil)quinolina-8-sulfonamida (Compuesto 1) de la piruvato cinasa *in vivo* mejora la glucólisis de glóbulos rojos en ratones**

La deficiencia de piruvato cinasa (PKD) es una enzimopatía autosómica recesiva que es la causa más común de 60 anemia hemolítica no esferocítica hereditaria (HNSHA). La PKD es una enfermedad rara caracterizada por una hemólisis crónica de por vida con comorbilidades graves. Se plantea la hipótesis de que la producción insuficiente de energía para mantener la homeostasis de la membrana de los glóbulos rojos promueve la hemólisis crónica. El tratamiento es generalmente paliativo y se centra en la anemia resultante, y no existen medicamentos aprobados que se dirijan directamente a la piruvato cinasa mutada.

65

El compuesto 1 es un activador alostérico de la isoforma de piruvato cinasa (PKR) de los glóbulos rojos que ha entrado recientemente en ensayos clínicos de fase I en voluntarios sanos normales. El compuesto 1 aumenta la eficacia catalítica y mejora la estabilidad proteica de un espectro de proteínas mutantes de PKR expresadas de forma recombinante que se han asociado con la PKD. Los glóbulos rojos con PKD se caracterizan por cambios en el metabolismo asociados con una glucólisis defectuosa, incluida una acumulación del intermedio glucolítico 2,3-DPG y una deficiencia en el producto de PKR, trifosfato de adenosina (ATP). El flujo de PKR, por ejemplo, la velocidad de flujo de carbono a través de la reacción enzimática PKR, se examinó en muestras de sangre de pacientes con PKD o de donantes de tipo silvestre mediante incubación de sangre completa con un trazador de isótopos estables, [U-<sup>13</sup>C<sub>6</sub>]-glucosa. En diversos momentos después de la adición de [U-<sup>13</sup>C<sub>6</sub>]-glucosa, el metabolismo se detuvo y se extrajeron los metabolitos. Los tamaños de los grupos de metabolitos y la incorporación del marcador <sup>13</sup>C en los intermedios glucolíticos se supervisaron mediante LC/MS. Se descubrió que la velocidad de incorporación de marcadores era significativamente más lenta en los glóbulos rojos de pacientes con PKD, lo que coincide con una actividad glucolítica disminuida. El tratamiento de glóbulos rojos con PKD con el compuesto 1 *ex vivo* induce cambios en el metabolismo consistentes con un aumento de la actividad glucolítica que incluye niveles reducidos de 2,3-DPG, niveles aumentados de ATP y niveles aumentados de actividad de la enzima PKR.

Se evaluó en ratones el efecto del compuesto 1 sobre el metabolismo de los glóbulos rojos *in vivo*. A los ratones C57/BL6 se les administró mediante sonda oral una dosis única o dosis múltiples (13 dosis, dos veces al día) del compuesto 1 durante 7 días. Los niveles de dosis probados fueron 1 mpk, 10 mpk, 50 mpk y 150 mpk. Después de la última dosis, se sangró a los ratones para evaluar la exposición al fármaco y los marcadores farmacodinámicos, incluyendo los niveles de 2,3-DPG y ATP, y la actividad de PKR. Se demostró que el compuesto 1 se comporta bien, con un aumento de la exposición proporcional a la dosis, tanto en los estudios de dosis única como en los de dosis múltiples. Una dosis única del compuesto 1 dio como resultado un aumento dependiente de la dosis en los niveles de actividad de PKR (figura 1, izquierda), concomitante con una reducción en los niveles de 2,3-DPG (figura 1, derecha). No hubo cambios significativos en los niveles de ATP después de una única administración del compuesto 1 (figura 1, centro). En los estudios de dosis múltiples, se observaron cambios similares en la actividad de PKR (figura 2, izquierda) y los niveles de 2,3-DPG (figura 2, derecha). A diferencia del estudio de dosis única, se observó que los niveles de ATP en el estudio de dosis múltiples aumentaron considerablemente de manera dependiente de la dosis (figura 2, centro). Las correlaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas resultantes entre la exposición al compuesto 1 en plasma y cada marcador farmacodinámico (actividad de PKR, así como niveles de ATP y 2,3-DPG) tanto para los estudios de dosis única como para los de dosis múltiples resaltan aún más estas observaciones (figuras 1 y 2, paneles inferiores).

El efecto del compuesto 1 sobre el flujo de PKR se evaluó en sangre completa de ratones tratados con el compuesto 1. A ratones C57BL/6 se les administró por sonda oral el compuesto 1 a 100 mpk dos veces al día para 13 dosis totales. Se incubó sangre completa con [U-<sup>13</sup>C<sub>6</sub>]-glucosa a 37 °C y se evaluaron los tamaños del conjunto de metabolitos y la velocidad de incorporación del marcador <sup>13</sup>C en los intermedios glucolíticos. Posteriormente, los datos se analizaron usando un modelo matemático de flujo cinético para cuantificar el cambio general en el flujo de carbono a través de la reacción de PKR. Usando este modelo, se determinó que el tratamiento con el compuesto 1 aumentaba significativamente el flujo glucolítico a través de la reacción de PKR como se representa esquemáticamente en la figura 3.

En conjunto, estos datos demuestran que el compuesto 1 no solo se une potentemente y activa la enzima PKR *in vivo*, sino que esta activación enzimática induce una actividad mejorada de la vía glucolítica en los glóbulos rojos que da como resultado cambios profundos en el metabolismo celular, como se refleja en niveles drásticamente aumentados de ATP y niveles reducidos de 2,3-DPG. Como el compuesto 1 tiene una potencia similar contra la enzima PKR de tipo silvestre que contra las enzimas PKR mutantes probadas *in vitro*, estos datos respaldan la hipótesis de que el tratamiento con el compuesto 1 puede mejorar de manera similar la actividad glucolítica en pacientes con PKD y así corregir la patología subyacente de la PKD.

### **Ejemplo 3. Estudios clínicos de seguridad, tolerabilidad, farmacocinética (PK) y farmacodinámica (PD) de un activador de piruvato cinasa-R en sujetos sanos**

El compuesto 1 es un activador alostérico de PK-R de molécula pequeña novedoso, primero en su clase, que se dirige directamente al defecto metabólico subyacente en la PKD. Los estudios preclínicos demostraron que el compuesto 1 aumenta la actividad de las enzimas PK-R tanto de tipo silvestre como de diversas mutadas. El objetivo clave de estos primeros estudios de Fase I, aleatorizados, con enmascaramiento doble, controlados con placebo, de dosis ascendentes únicas y múltiples (SAD y MAD) en seres humanos es identificar una dosis segura y farmacodinámicamente activa y un cronograma para que el compuesto 1 se use en estudios clínicos posteriores en sujetos con deficiencia de piruvato cinasa.

#### **Procedimientos**

En el estudio de dosis única ascendente (SAD), se aleatorizó a hombres y mujeres (sin capacidad gestante) sanos de entre 18 y 60 años para recibir una dosis oral única del compuesto 1 o placebo (P). Los criterios de

exclusión clave incluyeron deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, donación de sangre, pérdida de sangre superior a 500 ml o transfusión de sangre o plasma dentro de los tres meses posteriores al cribado. Se evaluaron seis cohortes, cada una de las cuales contenía 8 sujetos (6 sujetos que recibieron el compuesto 1, 2 sujetos que recibieron placebo (P)), comenzando con 30 mg en la cohorte 1 seguido de 120 mg, 360 mg, 700 mg, 1400 mg y 2500 mg en las cohortes 2-6, respectivamente.

En el estudio de dosis múltiples ascendentes (MAD), 2 cohortes (120 mg BID y 360 mg BID) de 8 sujetos cada una (6 sujetos que recibieron el compuesto 1, 2 sujetos que recibieron placebo (P)) completaron 14 días de dosificación y 2 semanas de seguimiento. En ambos estudios, las evaluaciones de seguridad incluyeron acontecimientos adversos (AA), signos vitales, ECG y parámetros de laboratorio clínico. Se extrajeron muestras de sangre en serie para evaluar los parámetros PK y PD (2,3-DPG y ATP) antes de la dosis y a intervalos regulares posteriormente en dosis múltiples en los estudios SAD y MAD. Específicamente, las concentraciones plasmáticas del compuesto 1 y las concentraciones sanguíneas de 2,3-DPG y ATP se analizaron mediante procedimientos de espectrometría de masas en tándem.

El estudio MAD se completó evaluando la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD) del compuesto 1 en voluntarios sanos y para identificar un programa de dosificación para ensayos futuros en pacientes con deficiencia de PK. Se llevó a cabo un estudio MAD de fase 1, unicéntrico, aleatorizado, con enmascaramiento doble y controlado con placebo (ClinicalTrials.gov NCT02149966) en hombres y mujeres sanos (18-60 años), en 6 cohortes secuenciales (cada cohorte: n=6 compuesto 1, n=2 placebo). Los sujetos recibieron dosis orales dos veces al día del compuesto 1 de 15 mg a 700 mg (c12h), o 120 mg una vez al día (c24h) durante 14 días con seguimiento hasta el día 29. Se supervisaron los acontecimientos adversos (AA), parámetros de laboratorio, ECG y signos vitales. Las concentraciones plasmáticas del compuesto 1 y los niveles de 2,3-DPG y ATP en sangre completa se midieron en muestras de sangre en serie para la evaluación PK/PD. Se supervisaron los niveles hormonales debido a datos preclínicos que sugerían una posible modulación.

## Resultados

### Estudio de dosis única ascendente (SAD)

En el SAD, los 48 sujetos inscritos completaron el estudio, que incluyó a 47 hombres y 1 mujer. Estos sujetos representaban un grupo racial y étnico diverso (15 blancos, 31 negros, 1 asiático, 1 nativo de Hawaii u otra isla del Pacífico, donde 7 sujetos se identifican como hispanos o latinos) y la edad promedio era de aproximadamente 40 años. El análisis de los datos de seguridad indicó que 19/48 (39 %) sujetos que recibieron el compuesto 1 o placebo (P) en condiciones de ayuno y/o alimentación experimentaron al menos 1 acontecimiento adverso (AA) emergente del tratamiento durante el estudio (figura 4). Todos los AA fueron de gravedad leve o moderada (grado 1 y 2), y los más comunes fueron náuseas (n=5; 10 %) y dolor de cabeza (n=8; 17 %). En las 2 cohortes completas de MAD (13 hombres; 3 mujeres; edad media 44 años), 8/16 (50 %) de los sujetos que recibieron el compuesto 1 o placebo experimentaron 11 AA. Todos los AA fueron leves (n=10) o moderados (n=1) y los más frecuentes fueron hematomas por venopunción. No hubo AA graves, interrupciones debido a AA ni toxicidades limitantes de la dosis en ninguno de los estudios. En el SAD no se alcanzó la dosis máxima tolerada y en el MAD continúa el aumento de dosis. En las cohortes 1-6 de SAD, la exposición a dosis únicas del compuesto 1 aumentó de manera proporcional a la dosis ( $C_{\text{máx}}$  plasmática media,  $AUC_{0-12 \text{ h}}$  y  $AUC_{0-72 \text{ h}}$ ) (figura 5). La absorción fue rápida, con una mediana de  $T_{\text{máx}}$  de 0,75 a 4,0 h. Los valores de los parámetros farmacocinéticos del compuesto 1 para cada cohorte de SAD se resumen en la figura 6. Como se esperaba, el compuesto 1 tuvo una fase de distribución o eliminación rápida durante las primeras 12 horas después de la dosificación, con una semivida aparente de aproximadamente 2 a 4 horas (figura 5). La semivida terminal aparente media ( $t_{1/2}$ ) osciló entre 17,5 y 20,5 horas o entre 50 y 80 horas, cuando las concentraciones se midieron durante 72 o 120 horas, respectivamente (figura 6). Además, se observó una disminución dependiente de la dosis en la concentración del marcador farmacodinámico 2,3-DPG más de 24 horas después de la exposición al compuesto 1 (con una disminución del 48 %), que volvió a los niveles de placebo después de 72 horas (figura 7). Los resultados preliminares indicaron que los alimentos tienen un efecto mínimo sobre la exposición al compuesto 1.

### Estudio de dosis múltiples ascendentes (MAD)

En el estudio MAD, los resultados farmacocinéticos de las cohortes 1 y 2 el día 1 fueron consistentes con los del estudio SAD. Sin embargo, los valores de los parámetros farmacocinéticos del compuesto 1 fueron más bajos el día 14 en comparación con los del día 1, lo que sugiere que dosis múltiples del compuesto 1 pueden dar como resultado un aumento en la velocidad de metabolismo del fármaco. La disminución de la exposición el día 14 es consistente con los datos preclínicos que sugieren que el compuesto 1 es un inductor moderado del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), que es la ruta principal del metabolismo oxidativo del compuesto 1. De manera similar, también se observaron disminuciones en los niveles de 2,3-DPG después de la administración de la dosis final en las cohortes 1 y 2 del estudio MAD. Las concentraciones de 2,3-DPG en sangre volvieron a los niveles de placebo entre 48 y 72 horas después de la última dosis (figura 8). Hubo aumentos mínimos en los niveles de ATP en sangre después de una dosis única del compuesto 1 en el estudio SAD. Por el contrario, hubo aumentos

sustanciales en los niveles de ATP en la sangre entre los días 8 y 14 de los sujetos de las cohortes 1 y 2 en el estudio MAD, y los niveles permanecieron elevados durante 72 horas después de la última dosis (figura 9).

En las 6 cohortes secuenciales, se inscribieron 48 sujetos (42 hombres y 6 mujeres) con una edad media de 41,5 (25-60) años. Los datos de seguridad finales, sin enmascaramiento, mostraron  $\geq 1$  AA en 16 de 36 (44 %) sujetos tratados con el compuesto 1 y 4 de los 12 (33 %) sujetos con placebo (P). Se observaron  $\geq 1$  AA relacionados con el tratamiento en 11 de los 36 (31 %) sujetos tratados con el compuesto 1 y 3 de los 12 (25 %) sujetos con placebo. Todos los AA relacionados con el tratamiento fueron de gravedad leve o moderada (solo 1 acontecimiento de grado 3) y a menudo reversibles a pesar de la dosificación continua. Los AA más frecuentes relacionados con el compuesto 1 fueron náuseas y dolor de cabeza, 5 de los 36 (14 %) sujetos para cada uno (P: 0/12 (0 %) náuseas; dolor de cabeza 1 de cada 12 (8 %)). Se produjeron AA gastrointestinales en sujetos tratados con el compuesto 1 solo a la dosis más alta, 700 mg c12h. Se produjo un AA de grado 3 (compuesto 1 (700 mg c12h), pruebas de función hepática (LFT) elevadas que se resolvieron después de la interrupción del tratamiento). Hubo cuatro interrupciones del compuesto 1: debido a AA en 2 sujetos (erupción medicamentosa de grado 2, 60 mg c12h; LFT elevadas de grado 3, 700 mg c12h), y 2 sujetos retiraron su consentimiento (ambos tenían náuseas de grado 1/2 y vómitos de grado 1/1, ambos a 700 mg c12h).

La dosis más alta bien tolerada fue de 360 mg c12h (no se exploraron dosis entre 360 y 700). La exposición al plasma del compuesto 1 dependía de la dosis, con una variabilidad de baja a moderada en los parámetros farmacocinéticos del compuesto 1 y su metabolito. Hubo una disminución dependiente de la dosis en 2,3-DPG y un aumento en ATP con efectos que se estabilizaron a 360 mg c12h. La disminución de 2,3-DPG fue sólida después de la dosis 1, mientras que el aumento de ATP se produjo gradualmente y fue muy evidente en el día 8. El cambio desde el valor inicial en 2,3-DPG y ATP se estabilizó en  $\sim 300$   $\mu\text{g/ml}$  (disminución de -50 %) y -175  $\mu\text{g/ml}$  (aumento de  $\sim 50$  %), respectivamente (figuras 10A y 10B, respectivamente). Después de la dosis final del día 14, el 2,3-DPG volvió a niveles similares a los iniciales entre 72 y 120 horas (figura 10A). Los niveles de ATP permanecieron elevados durante 120 horas después de la dosis (figura 10B).

El compuesto 1 tenía un perfil de seguridad favorable y fue bien tolerado en sujetos sanos en base al análisis preliminar de sujetos que recibieron una dosis única de hasta 2500 mg o dosis múltiples dos veces al día de hasta 360 mg durante hasta 14 días. El compuesto 1 también demostró un perfil farmacocinético deseable, con absorción rápida, baja variabilidad farmacocinética y exposición proporcional a la dosis con efecto PD como se demuestra en 2,3-DPG y ATP. No hubo AA graves, interrupciones debido a AA ni toxicidades limitantes de la dosis en el estudio SAD, y hasta ahora no hubo AA graves en el estudio MAD.

Los cambios dependientes de la dosis en los niveles sanguíneos de ATP y 2,3-DPG observados en estos estudios son consistentes con una mayor actividad de la vía glucolítica, que representa el efecto farmacodinámico esperado del compuesto 1. Estos datos son consistentes con los estudios preclínicos en ratones descritos en el ejemplo 2. Como el compuesto 1 tiene una actividad bioquímica aproximadamente equipotente contra las enzimas PKR de tipo silvestre y mutantes, los datos respaldan la hipótesis de que el compuesto 1 puede mejorar la actividad glucolítica en los glóbulos rojos de pacientes con PKD para abordar la causa subyacente de las enfermedades.

Como se muestra en la figura 10A, hubo una disminución de 2,3-DPG en sangre con el compuesto 1. Los niveles sanguíneos medios de 2,3-DPG generalmente disminuyeron desde el inicio durante el período de 12 horas posterior a la dosis después de la primera dosis del compuesto 1 en todos los niveles de dosis estudiados. La velocidad de disminución de los niveles de 2,3-DPG fue más lenta a dosis más bajas. Una gran fracción de la disminución se produjo después de la primera dosis y la disminución alcanzó su punto máximo dentro de los 7 días posteriores a la administración. Se observaron disminuciones relacionadas con la dosis en los niveles de 2,3-DPG con dosis crecientes del compuesto 1 a dosis bajas de 15 y 60 mg del compuesto 1 c12h y alcanzaron una meseta sobre los niveles de dosis de 120 a 700 mg c12h, con disminuciones adicionales mínimas con dosis más altas. La disminución máxima en los niveles de 2,3-DPG fue de aproximadamente 300  $\mu\text{g/ml}$ , una disminución de aproximadamente el 50 %. La concentración de 2,3-DPG volvió al valor inicial dentro de las 72 horas posteriores a la dosis final del compuesto 1.

Como se muestra en la figura 10B, hubo un aumento de ATP en sangre con el compuesto 1. Los niveles de ATP aumentaron durante la administración de dosis múltiples del compuesto 1. Cualquier efecto del compuesto 1 sobre los niveles de ATP durante las 12 horas siguientes a la primera dosis fue mínimo. El aumento en los niveles de ATP alcanzó su punto máximo dentro de los 10 días posteriores a la administración de la dosis. Se observaron aumentos en los niveles de ATP con dosis crecientes de AG-348 a dosis bajas de 15 y 60 mg de AG-348 c12h y alcanzaron una meseta sobre los niveles de dosis de 120 a 700 mg, con aumentos adicionales mínimos con dosis más altas. El aumento máximo en los niveles de ATP fue de aproximadamente 175  $\mu\text{g/ml}$ , un aumento de aproximadamente el 50 %. La concentración de ATP permaneció elevada durante 120 horas después de la dosis final del compuesto 1.

**Ejemplo 4. Estudios clínicos de seguridad, eficacia, farmacocinética (PK) y farmacodinámica (PD) de un activador de piruvato cinasa-R (PKR) en sujetos con deficiencia de piruvato cinasa**



Este ejemplo describe un estudio de fase 2, abierto, de dos grupos, multicéntrico, aleatorizado y de búsqueda de dosis del compuesto 1 en pacientes adultos con deficiencia de piruvato cinasa (deficiencia de PK). Este es el primer estudio que se lleva a cabo en pacientes con deficiencia de PK. El objetivo clave de este estudio es evaluar la seguridad y tolerabilidad de hasta 24 semanas de administración del compuesto 1 en pacientes con deficiencia de PK.

### Procedimientos

En este estudio de fase 2, abierto, de dos grupos, multicéntrico, aleatorizado y de búsqueda de dosis, los pacientes adultos (hombres y mujeres) con deficiencia de piruvato cinasa reciben múltiples dosis del compuesto 1 durante un máximo de 24 semanas. La deficiencia de piruvato cinasa en pacientes se confirma mediante un ensayo enzimático de piruvato cinasa en glóbulos rojos (RBC). En la semana 25, los pacientes que toleran de forma segura el compuesto 1 y demuestran actividad clínica del compuesto 1 pueden ser elegibles para pasar a un estudio de extensión de seguridad separado para continuar el tratamiento. Los pacientes que finalicen el tratamiento al final de las 24 semanas o antes se someterán a una evaluación de seguimiento 4 semanas después de la última dosis del fármaco del estudio. Los pacientes con toxicidad sospechosa de estar relacionada con el fármaco del estudio continuarán con el seguimiento hasta que el acontecimiento adverso (AA) se resuelva, se declare crónico o se pierda el seguimiento del paciente.

### Selección de pacientes

Los pacientes son cribados antes de la aleatorización y el día 1 del período de tratamiento para cumplir con determinados criterios. Los pacientes incluidos en el estudio son adultos (por ejemplo, de 18 años o más) que tienen antecedentes médicos/diagnóstico de deficiencia de piruvato cinasa y que son anémicos pero no dependientes de transfusiones.

### Aleatorización y dosificación

Inicialmente, se asignan aleatoriamente hasta 25 pacientes de forma abierta, 1:1 a cada uno de dos grupos, por ejemplo, 25 pacientes por grupo. En el grupo 1, se administran dos dosis del compuesto 1 dos veces al día (BID): 300 mg del compuesto 1 administrados por vía oral cada 12 horas (c12h) (BID), por ejemplo, con un mínimo de 10 horas entre dosis. En el grupo 2, se administran 50 mg del compuesto 1 por vía oral c12h (BID). (Véase la figura 11) a partir del día 1, la dosificación es continua (por ejemplo, no hay períodos de descanso). El compuesto 1 se proporciona como una cápsula de 25 mg o 100 mg (equivalente de base libre) del compuesto 1. El número de cápsulas por dosis variará según el grupo de dosis asignado. Los pacientes recibirán múltiples dosis orales (VO) del compuesto 1 durante un período de tratamiento de 24 semanas.

### Evaluaciones de pacientes

La seguridad se supervisará de forma continua, por ejemplo, a intervalos regulares, o *ad hoc* según sea necesario. Por ejemplo, se supervisan los acontecimientos adversos (AA), los signos vitales (SV), el laboratorio clínico (hematología, química clínica, coagulación y análisis de orina) y los electrocardiogramas (ECG) de los pacientes inscritos. Además, se evalúan los datos PK/PD disponibles y los indicadores de actividad clínica (por ejemplo, cambios desde el valor inicial en hemoglobina (Hb)).

### Evaluaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas

Las evaluaciones farmacocinéticas incluyen muestreos de sangre en serie para determinar los perfiles de concentración-tiempo del compuesto 1 y se llevan a cabo, por ejemplo, después de la primera dosis y la dosis matutina del día 15. Por ejemplo, se obtienen niveles mínimos adicionales del compuesto 1. El compuesto 1 se analiza usando ensayos para determinar concentraciones en plasma. Los parámetros farmacocinéticos del día 1 y del día 15 se calculan usando procedimientos no compartimentales estándar basados en las concentraciones plasmáticas observadas del compuesto 1.

Las evaluaciones farmacodinámicas incluyen muestreo de sangre en serie para determinar los niveles de ATP y 2,3-DPG. Se llevan a cabo muestreos de sangre en serie para determinar los niveles de ATP y 2,3-DPG, por ejemplo, después de la primera dosis y la dosis matutina del día 15, y se obtendrán niveles mínimos adicionales de ATP y 2,3-DPG. El ATP y el 2,3-DPG se analizan mediante ensayos para determinar las concentraciones en sangre completa. Los parámetros farmacodinámicos del día 1 y del día 15 se calculan en base a las concentraciones observadas de ATP y 2,3-DPG en sangre completa.

En algunos casos, las evaluaciones incluyen la determinación de la actividad de PKR, la proteína PKR y ensayos de flujo glucolítico. Las muestras de sangre se evalúan para determinar la actividad de PKR en los glóbulos rojos y la evaluación del flujo glucolítico en la sangre completa se realiza mediante marcado *ex vivo* con <sup>13</sup>C-glucosa. También se evalúa la sangre para determinar los niveles totales de proteína PKR. También se evalúan los

niveles de metabolitos adicionales en muestras de sangre para dilucidar aún más el mecanismo y los efectos de la activación de PKR por el compuesto 1. Marcadores de PD ejemplares se muestran en la figura 12. La enzima PKR cataliza la reacción de PEP a piruvato, con la formación concomitante de ATP. La unión del compuesto 1 al tetrámero de PKR se puede evaluar mediante un ensayo bioquímico ex vivo de lisados celulares de pacientes tratados con el compuesto 1. Los niveles de proteína PKR en sangre completa se evalúan mediante transferencia Western o ELISA cuantitativa (u otro ensayo similar).

El ensayo de flujo de PKR mide el cambio en el flujo de carbono desde la glucosa a través de la reacción de PKR hasta el piruvato después del tratamiento con el compuesto 1. Esto es distinto de la interacción con la diana medida por el ensayo de actividad PKR porque se lleva a cabo en células intactas y, por tanto, es una medida más directa y funcional de la actividad de la vía. El ensayo PKR Flux se realiza incubando sangre recién extraída del paciente a 37 grados C con glucosa marcada con <sup>13</sup>C6. Se toman alícuotas de la reacción de incubación a lo largo del tiempo y se congelan instantáneamente. El análisis posterior mediante espectrometría de masas revela la velocidad de incorporación de marcadores en los intermedios glucolíticos, incluidos DHAP, 2,3-DPG, 3-PG y PEP. Los datos se ajustan mediante modelos matemáticos para cuantificar el flujo de carbono a través de la reacción de PKR. Un aumento en el flujo de carbono a través de la reacción de PKR indica la eficacia del compuesto 1. En modelos preclínicos y en estudios clínicos de voluntarios sanos se ha demostrado que la interacción con la diana y la estimulación de la actividad de la vía glucolítica del compuesto 1 dan como resultado la acumulación de ATP y el agotamiento del metabolito anterior 2,3-DPG. Por lo tanto, un aumento en los niveles de ATP y/o una disminución en los niveles de 2,3-DPG indica eficacia del compuesto 1. Los niveles de estos metabolitos se pueden medir mediante espectrometría de masas a partir de muestras de sangre completa congelada.

En algunos casos, se realiza un análisis de exposición-respuesta para evaluar la relación de la exposición al compuesto 1 y los efectos PD con cambios en los indicadores de actividad clínica (por ejemplo, cambios en los niveles de Hb).

Es posible que se revisen datos/observaciones adicionales o alternativos distintos de los enumerados anteriormente. En base a las revisiones, se pueden implementar una o más de las siguientes etapas:

- Añadir 1 grupo de dosis nueva (grupo 3) para inscribir hasta 25 pacientes con una dosis por determinar; la dosis para el grupo 3 puede ser menor o mayor que las dosis de los grupos 1 y 2, pero no excederá los 360 mg c12h; y el régimen de dosis puede ser menos frecuente que c12h.

Habiendo descrito así varios aspectos de varios modos de realización, debe apreciarse que a los expertos en la técnica se les ocurrirán fácilmente diversas alteraciones, modificaciones y mejoras. Por consiguiente, la descripción y los dibujos anteriores son a modo de ejemplo solamente.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto 1 para su uso en un procedimiento para tratar la deficiencia de piruvato cinasa (PKD) en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar por vía oral al sujeto una dosis de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg o de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg del compuesto 1, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo una o dos veces al día para tratar de este modo la PKD en el sujeto, en el que el compuesto 1 es N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperacina-1-carbonil)fenil)quinolina-8-sulfonamida.
2. Un compuesto 1 para su uso en un procedimiento para tratar la deficiencia de piruvato cinasa (PKD) en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar por vía oral al sujeto una dosis de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg del compuesto 1, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo una o dos veces al día para tratar de este modo la PKD en el sujeto, en el que el compuesto 1 es N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperacina-1-carbonil)fenil)quinolina-8-sulfonamida.
3. El Compuesto 1 para su uso en un procedimiento de la reivindicación 1 o 2, en el que el procedimiento comprende activar la piruvato cinasa R, o en el que el procedimiento comprende activar una isoenzima PKR mutante.
4. El Compuesto 1 para su uso en un procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el procedimiento comprende activar una isoenzima PKR mutante.
5. Un compuesto 1 para su uso en un procedimiento para tratar la anemia hemolítica que comprende administrar por vía oral a un sujeto que lo necesita una dosis de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg o de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg del compuesto 1 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo una o dos veces al día para tratar de este modo la anemia hemolítica en el sujeto, en el que el compuesto 1 es N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperacina-1-carbonil)fenil)quinolina-8-sulfonamida.
6. Un compuesto 1 para su uso en un procedimiento para tratar la anemia hemolítica en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar por vía oral al sujeto una dosis de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg del compuesto 1, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo una o dos veces al día para tratar de este modo la anemia hemolítica en el sujeto, en el que el compuesto 1 es N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperacina-1-carbonil)fenil)quinolina-8-sulfonamida.
7. El compuesto 1 para su uso en un procedimiento de la reivindicación 5 o 6, en el que la anemia hemolítica es anemia hemolítica no esferocítica hereditaria.
8. Un compuesto 1 para su uso en un procedimiento para tratar la talasemia que comprende administrar por vía oral a un sujeto que lo necesita una dosis de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg o de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg del compuesto 1 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo una o dos veces al día para tratar de este modo la talasemia en el sujeto, en el que el compuesto 1 es N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperacina-1-carbonil)fenil)quinolina-8-sulfonamida.
9. Un compuesto 1 para su uso en un procedimiento para tratar la talasemia en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar por vía oral al sujeto una dosis de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg del compuesto 1, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo una o dos veces al día para tratar de este modo la talasemia en el sujeto, en el que el compuesto 1 es N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperacina-1-carbonil)fenil)quinolina-8-sulfonamida.
10. El Compuesto 1 para su uso en un procedimiento de la reivindicación 7 u 8, en el que la talasemia es beta-talasemia.
11. Un compuesto 1 para su uso en un procedimiento para tratar la anemia de células falciformes que comprende administrar por vía oral a un sujeto que lo necesita una dosis de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg o de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg del compuesto 1 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo una o dos veces al día para tratar de este modo la anemia de células falciformes en el sujeto, en el que el compuesto 1 es N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperacina-1-carbonil)fenil)quinolina-8-sulfonamida.
12. Un compuesto 1 para su uso en un procedimiento para tratar la anemia de células falciformes en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar por vía oral al sujeto una dosis de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg del compuesto 1, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del

mismo una o dos veces al día para tratar de este modo la anemia de células falciformes en el sujeto, en el que el compuesto 1 es N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperacina-1-carbonil)fenil)quinolina-8-sulfonamida.

- 5      13. El compuesto 1 para su uso en un procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 5, 8 y 11, en el que el procedimiento comprende administrar por vía oral al sujeto una o dos veces al día una dosis de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg del compuesto 1.
- 10     14. El compuesto 1 para su uso en un procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 5, 8 y 11, en el que el procedimiento comprende administrar por vía oral al sujeto una o dos veces al día una dosis de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg del compuesto 1.
- 15     15. El compuesto 1 para su uso en un procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que el procedimiento comprende administrar por vía oral al sujeto una o dos veces al día una dosis de aproximadamente 30 mg o aproximadamente 120 mg del compuesto 1.
- 20     16. El compuesto 1 para su uso en un procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que el procedimiento comprende administrar al sujeto una o dos veces al día una dosis de aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg o aproximadamente 300 mg del compuesto 1.
- 25     17. El compuesto 1 para su uso en un procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que el procedimiento comprende administrar el compuesto 1 una vez al día.
- 30     18. El compuesto 1 para su uso en un procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que el procedimiento comprende administrar el compuesto 1 dos veces al día.
- 35     19. El compuesto 1 para su uso en un procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que el procedimiento comprende administrar el compuesto 1 en una dosis de aproximadamente 50 mg dos veces al día.
- 40     20. El compuesto 1 para su uso en un procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que el procedimiento comprende administrar el compuesto 1 en una dosis de aproximadamente 100 mg dos veces al día.
- 45     21. El compuesto 1 para su uso en un procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que el procedimiento comprende administrar al sujeto una dosis del compuesto 1 de aproximadamente 15 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 60 mg aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente 120 mg aproximadamente cada 12 horas.
- 50     22. El compuesto 1 para su uso en un procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que el procedimiento comprende administrar al sujeto una dosis del compuesto 1 de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg aproximadamente cada 12 horas o de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg aproximadamente cada 12 horas.
- 55     23. El compuesto 1 para su uso en un procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que el procedimiento comprende administrar al sujeto una dosis del compuesto 1 de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg aproximadamente cada 24 horas.
24. El compuesto 1 para su uso en un procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que el procedimiento comprende administrar al sujeto una dosis del compuesto 1 de aproximadamente 90 mg aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente 120 mg aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente 150 mg aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente 180 mg aproximadamente cada 24 horas o aproximadamente 200 mg aproximadamente cada 24 horas.

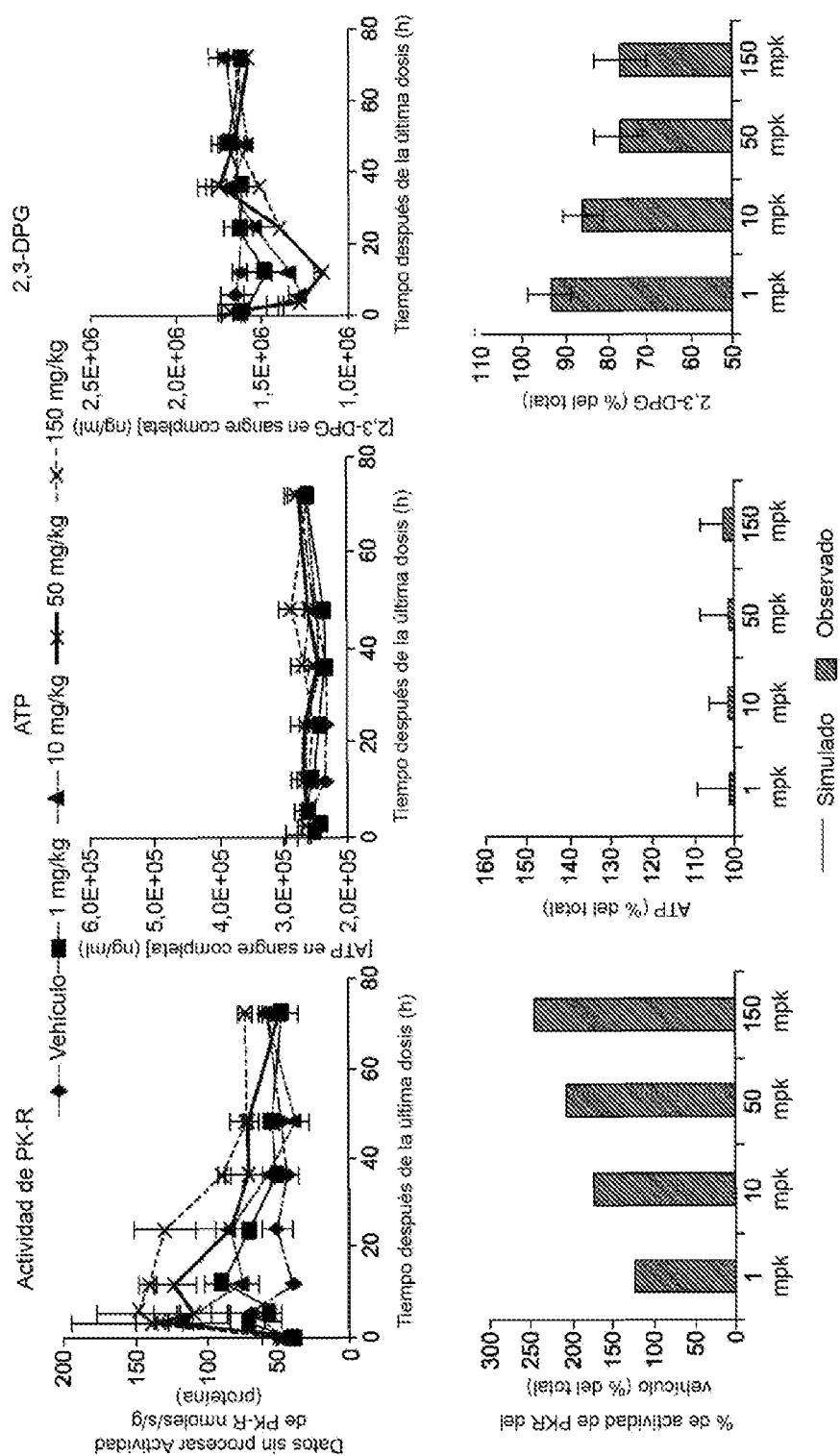
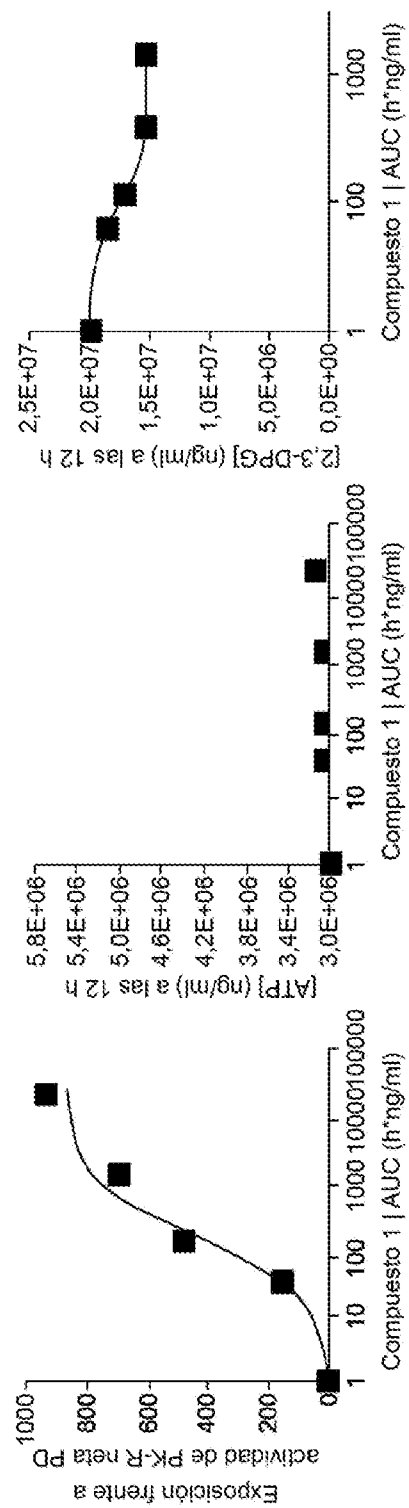


Figura 1



**Figura 1**  
(Continuación)

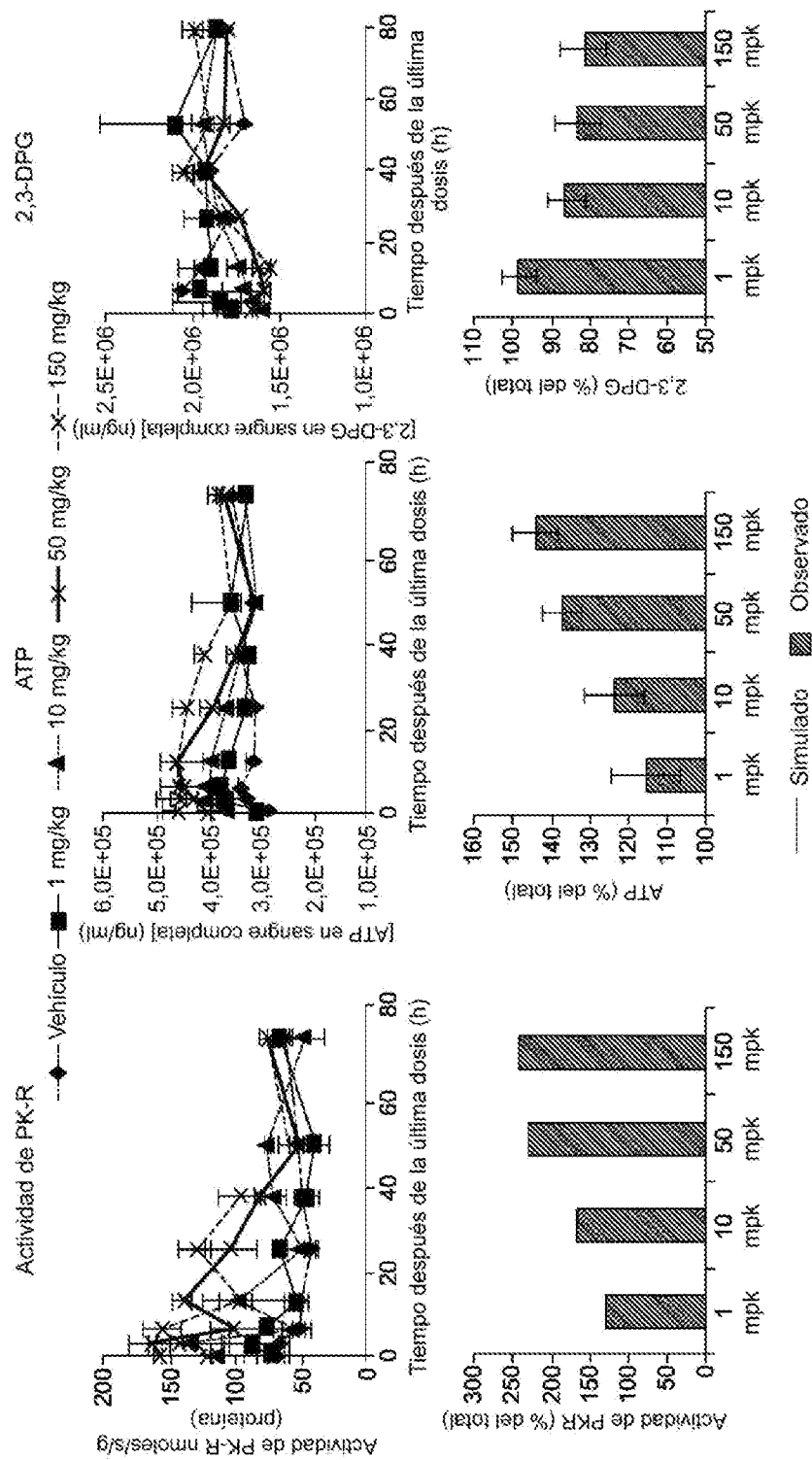
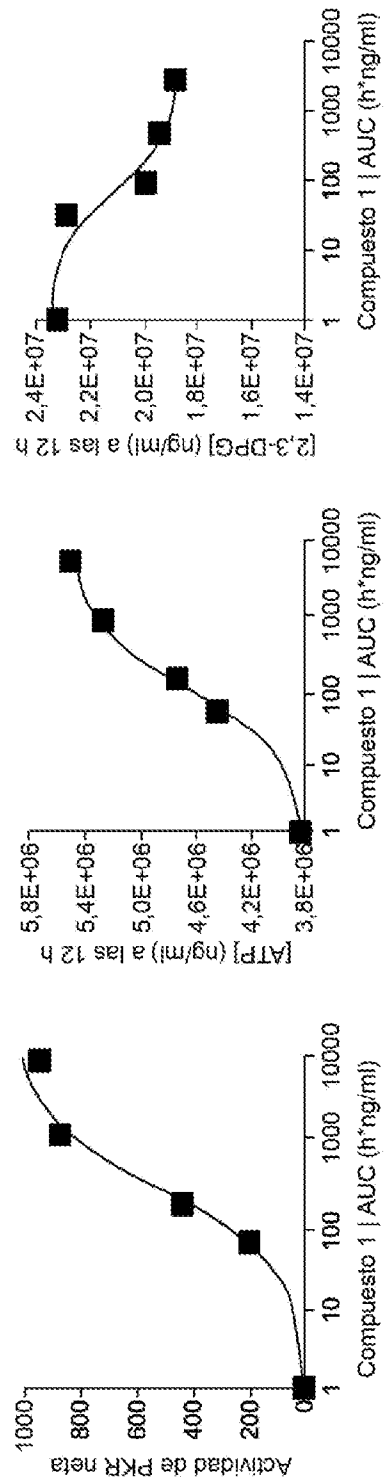


Figura 2



**Figura 2**  
(Continuación)



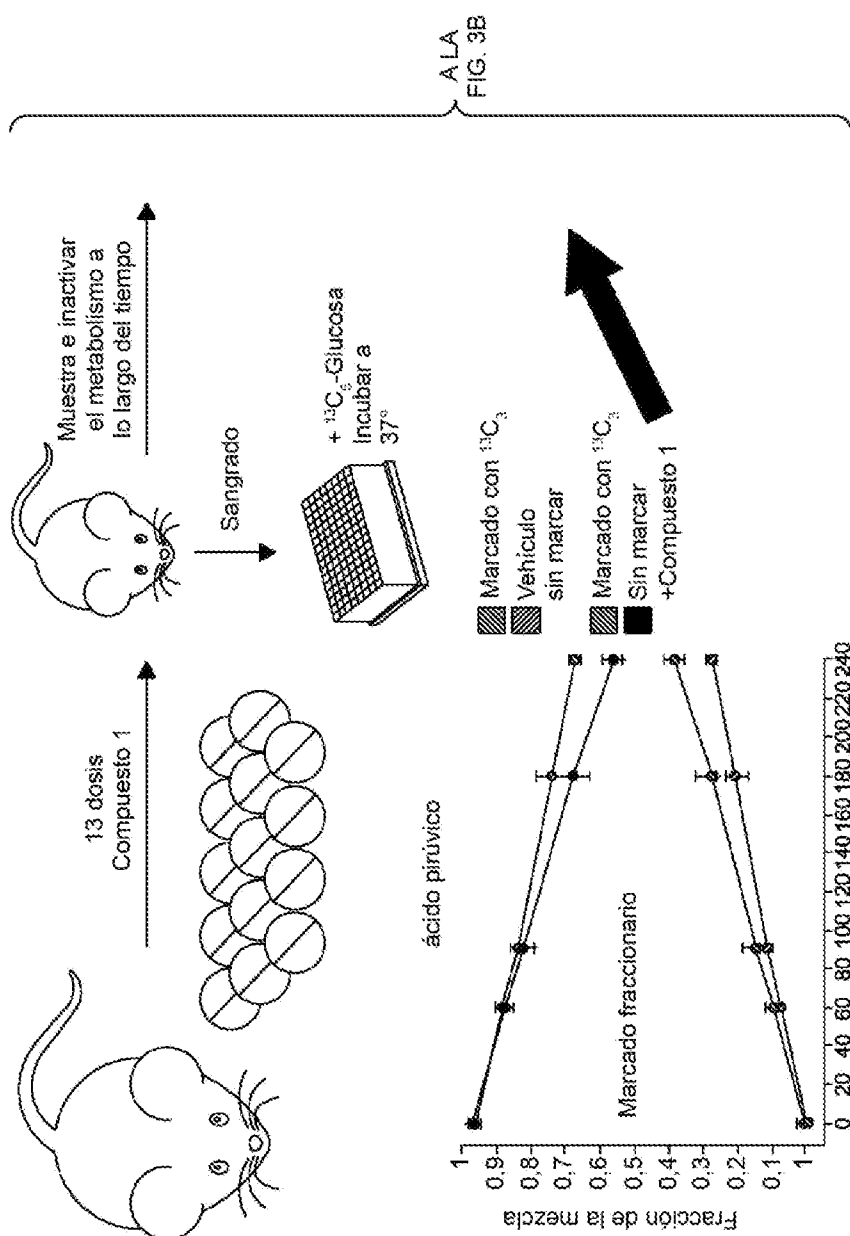


Figura 3A

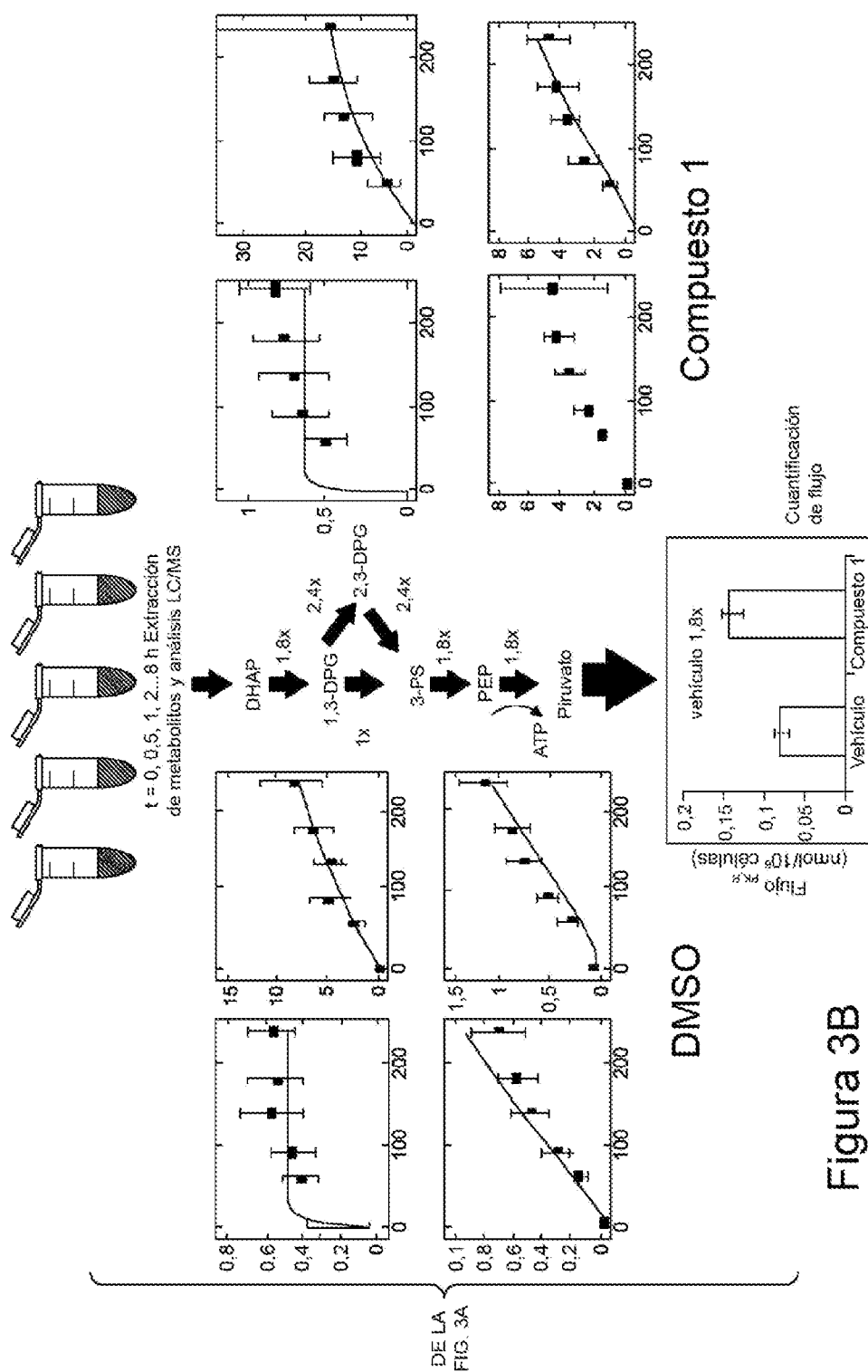
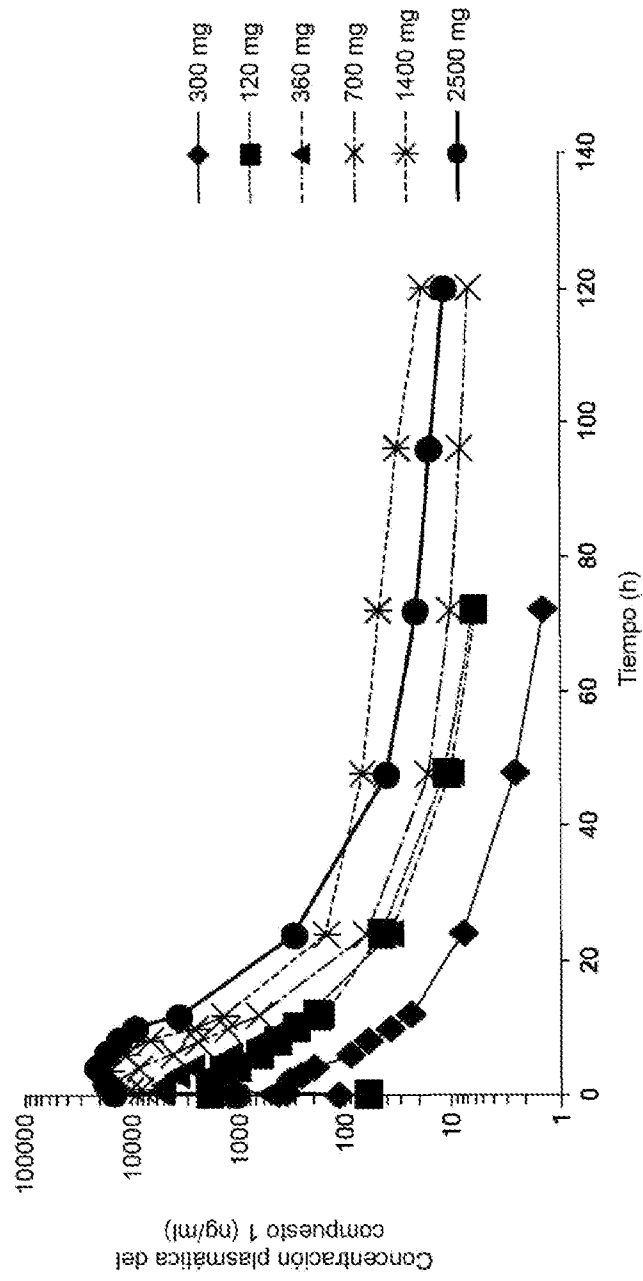


Figura 3B

Acontecimiento adverso	Placebo (n=12)	Compuesto 1 (n=36)
Cualquier AA, n (%)	4 (33,3)	16 (44,4)
Grado $\geq 3$	0	0
Cualquier AAG, n (%)	0	0
AA que llevaron a la interrupción, n (%)	0	0
AA más comunes ( $\geq 2$ sujetos en cada grupo), n (%)		
Dolor de cabeza	3 (25,0)	5 (13,9)
Náuseas	0	5 (13,9)
Vómitos	0	2 (5,6)
Infección de las vías respiratorias superiores	0	2 (5,6)
AA relacionados con el tratamiento, n (%)	2 (16,7)	11 (30,6)
AA relacionados con el tratamiento más comunes ( $\geq 2$ sujetos en cada grupo), n (%)		
Dolor de cabeza	3 (25,0)	4 (11,1) 1 a 30 mg, 2 a 1400 mg, 1 a 2500 mg
Náuseas	0	5 (13,9) 1 a 1400 mg, 4 a 2500 mg
Vómitos	0	2 (5,6) 2 a 2500 mg

<sup>a</sup>Los AA considerados posible o probablemente relacionados con el tratamiento se clasificaron usando los Criterios terminológicos para acontecimientos adversos del Instituto Nacional del Cáncer, versión 4.03

Figura 4



Perfiles medios de concentración-tiempo del compuesto 1 en plasma humano después de una dosis oral única

Figura 5

Dosis (mg)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-12</sub> (h + ng/ml)	AUC <sub>0-∞</sub> (h + ng/ml)	t <sub>1/2</sub> (h)	Cl/F (l/h)	Vz/F (l)
30*	461 (19,3)	0,77 (0,48, 2,00)	1679 (32,0)	2079 (30,8)	19,3 (18,9)	14,4 (30,8)	396 (30,1)
120*	2300 (43,9)	1,01 (0,50, 3,00)	8961 (32,0)	11176 (32,9)	17,8 (18,4)	10,7 (32,9)	271 (46,5)
360*	6637 (26,8)	0,77 (0,50, 2,00)	23501 (12,5)	25944 (10,9)	20,4 (17,6)	13,9 (10,9)	402 (23,8)
700*	12686 (17,7)	1,49 (0,58, 3,03)	61782 (25,9)	68066 (27,9)	79,3 (26,3)	10,3 (27,9)	1148 (29,4)
1400*	17688 (28,1)	2,53 (1,72, 4,03)	113348 (30,0)	131493 (26,7)	50,3 (29,5)	10,6 (26,7)	743 (36,3)
2500*	25477 (24,0)	4,07 (0,48, 6,02)	164122 (30,7)	197795 (36,1)	73,9 (68,5)	12,6 (36,1)	1163 (72,0)

Media geométrica (media geométrica % de CV), excepto T<sub>max</sub> que es la mediana (mínimo, máximo) y t<sub>1/2</sub> que es la media aritmética (% de CV)

N=6 para cada nivel de dosis

\*Muestras recogidas durante 72 h

†Muestras recogidas durante 120 h

AUC<sub>0-12h</sub> = AUC de 0 a 12 h; AUC<sub>0-∞</sub> = AUC desde 0 extrapolado al infinito; Cl/F = aclaramiento aparente; C<sub>max</sub> = concentración máxima; t<sub>1/2</sub> = semivida de eliminación terminal aparente; T<sub>max</sub> = tiempo de concentración máxima observada; Vz/F = volumen aparente de distribución

Figura 6

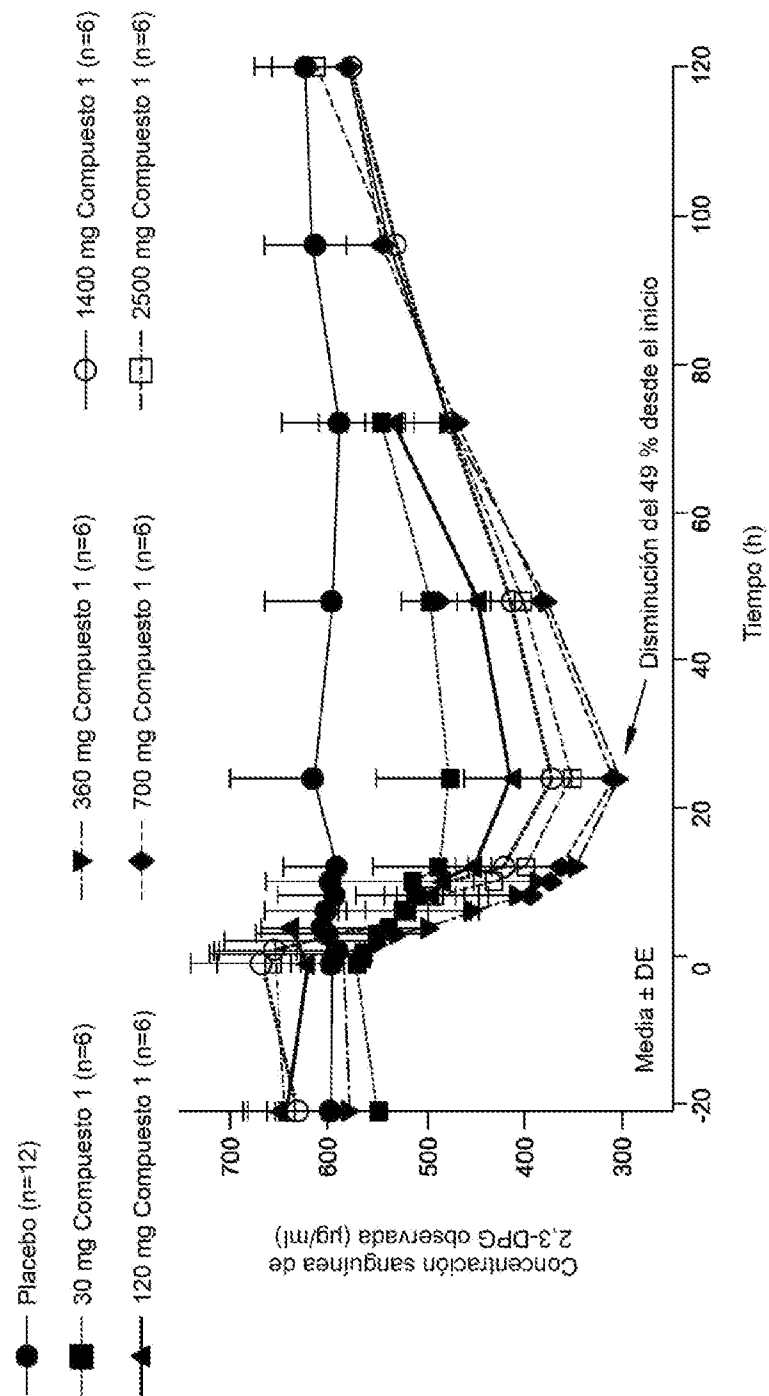


Figura 7

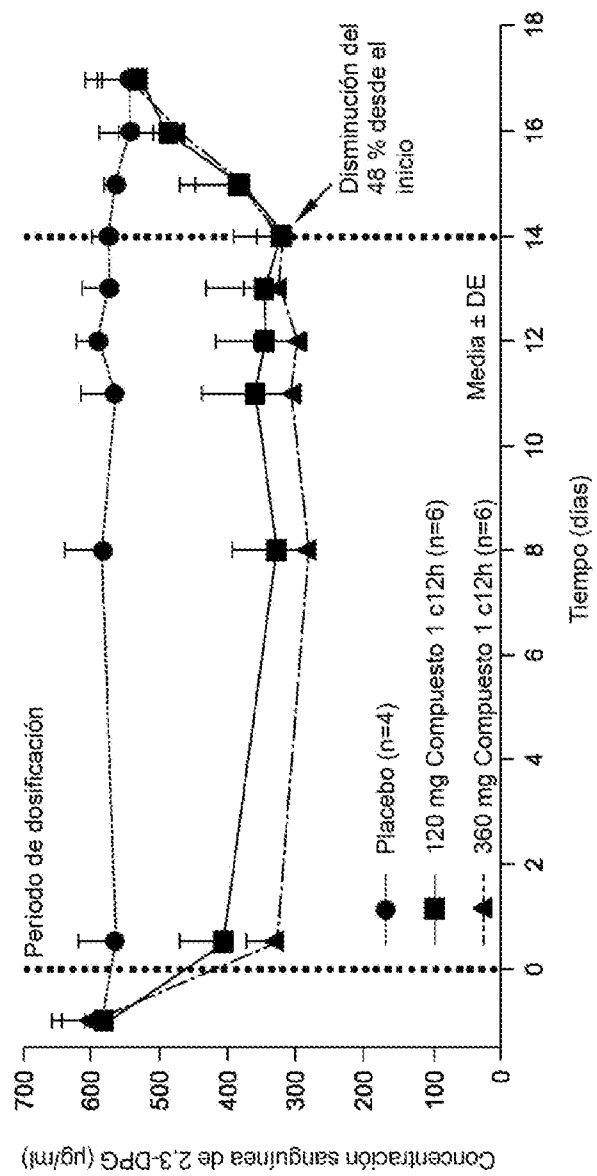


Figura 8

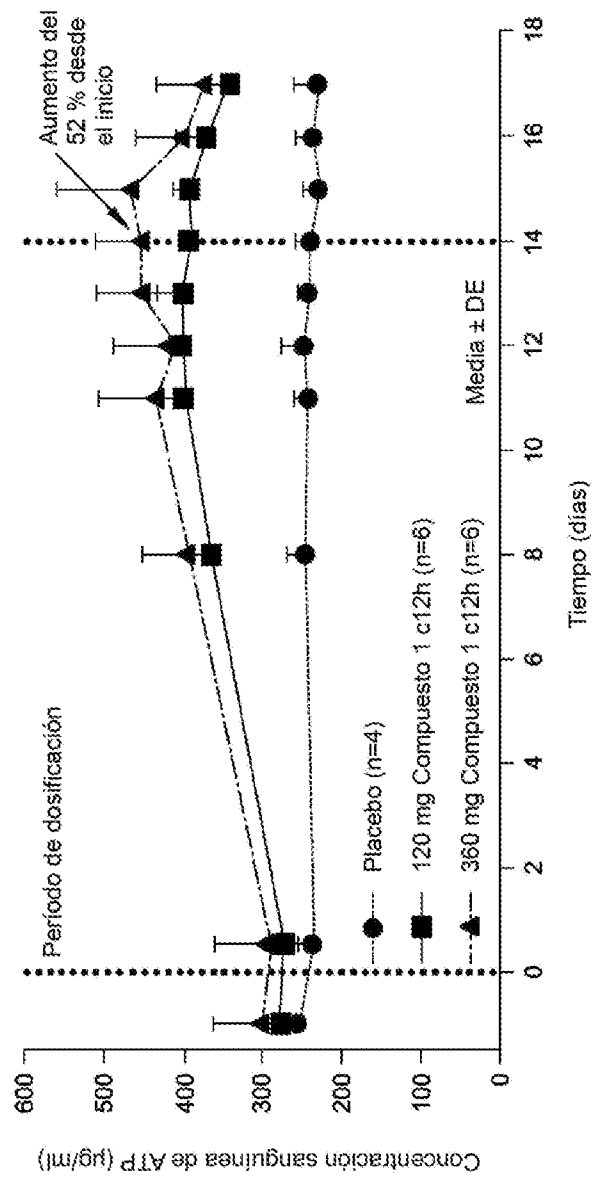
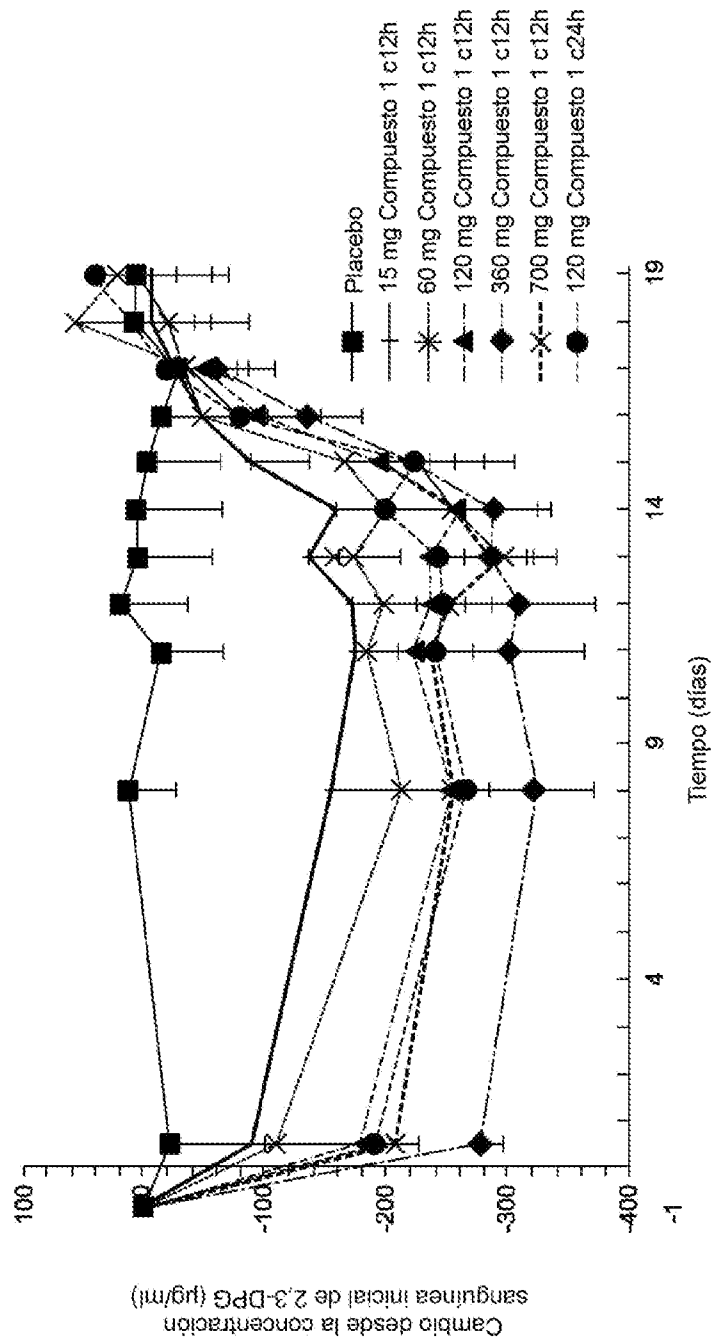


Figura 9





Cambio con respecto a los perfiles de concentración-tiempo iniciales de 2,3-DPG y ATP en sangre después de múltiples dosis del compuesto 1

Figura 10A

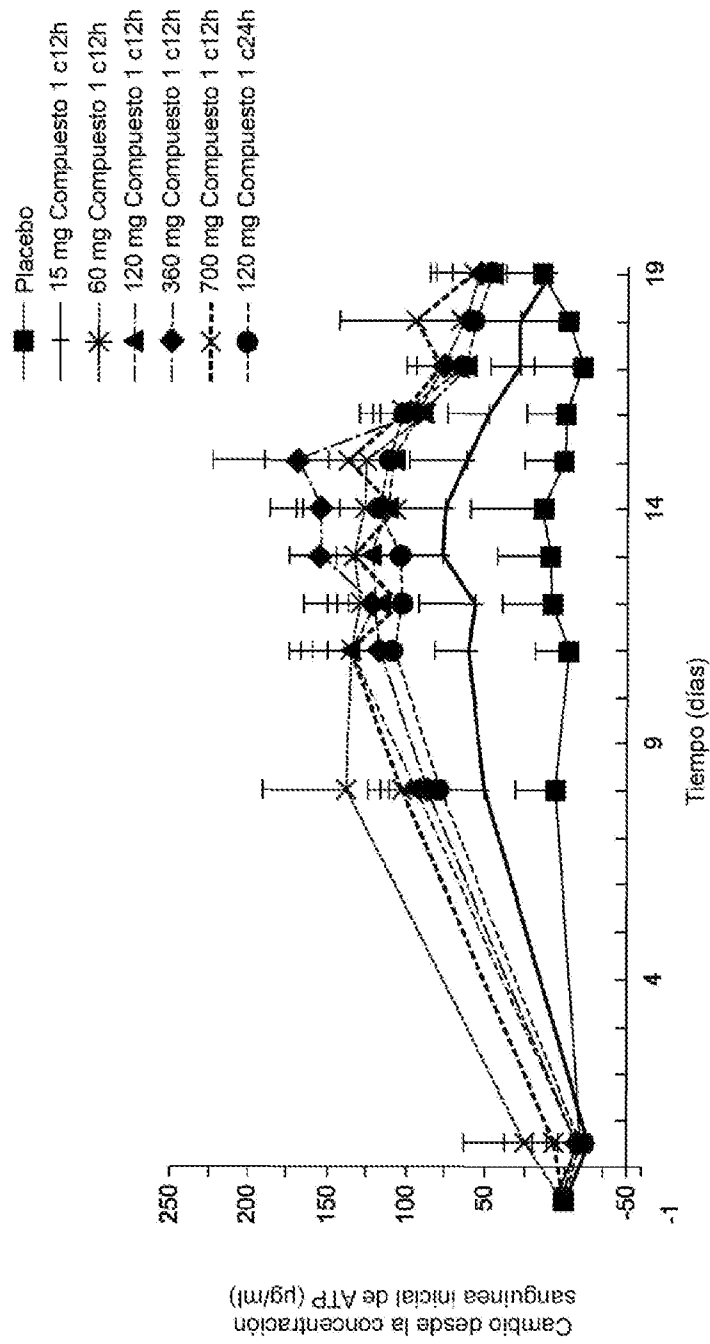


Figura 10B

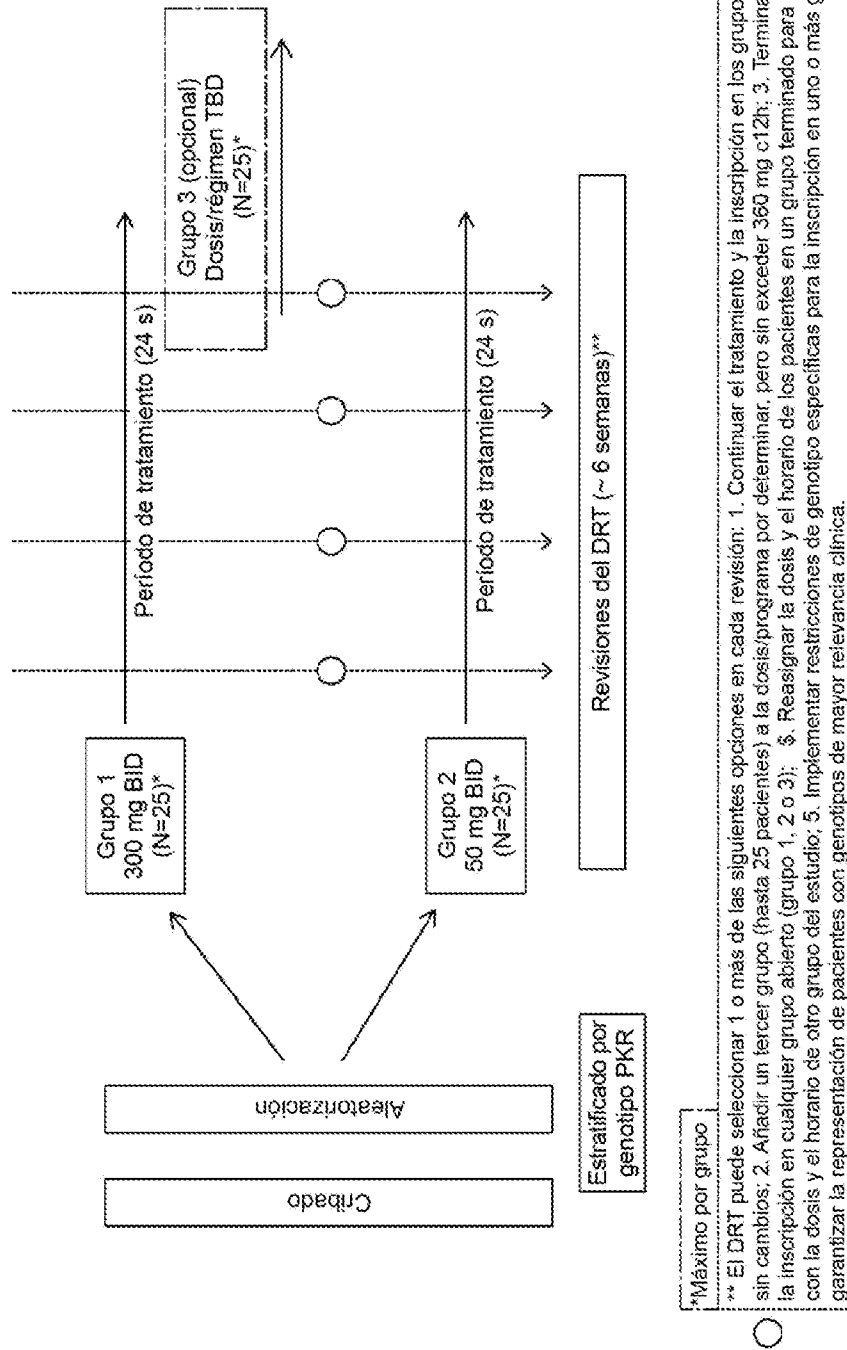


Figura 11

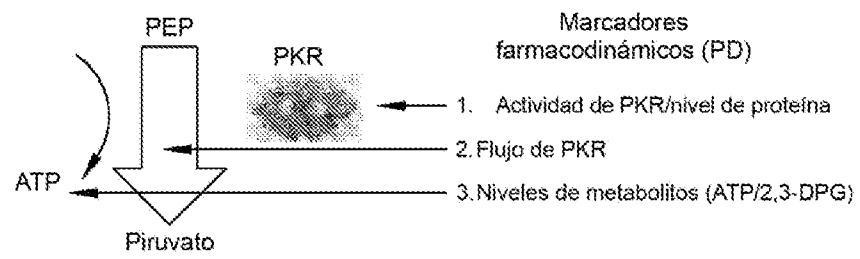


Figura 12