

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 829 374**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/495 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61K 31/635 (2006.01)
A61K 31/4704 (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.05.2012 E 18154746 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2020 EP 3372230**

(54) Título: **Uso de activadores de piruvato quinasa para aumentar la vida útil de los glóbulos rojos de la sangre y tratar la anemia**

(30) Prioridad:

03.05.2011 US 201161482167 P

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

31.05.2021

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

SU, SHIN-SAN MICHAEL

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 829 374 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

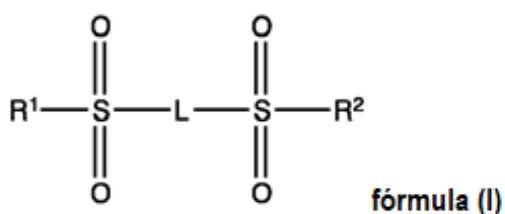
Uso de activadores de piruvato quinasa para aumentar la vida útil de los glóbulos rojos de la sangre y tratar la anemia

Esta solicitud reivindica prioridad de U.S.S.N. 61/482,167, presentada el 3 de mayo de 2011.

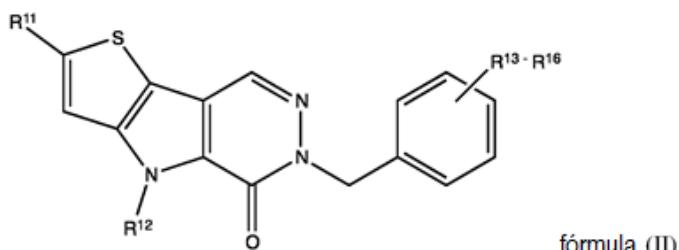
- 5 La deficiencia de piruvato quinasa (PKD) es uno de los defectos enzimáticos más comunes en los eritrocitos en humanos debido a mutaciones autosómicas recesivas del gen PKLR (Zanella, A., et al., Br J Haematol 2005, 130 (1), 11-25). También es la mutación enzimática más frecuente en la vía glucolítica central y solo secundaria a la deficiencia de glucosa-6 fosfato deshidrogenasa (G6PD) (Kedar, P., et al., Clin Genet 2009, 75 (2), 157-62) del shunt de monofosfato de hexosa.
- 10 Los eritrocitos humanos son únicos en tanto que son anucleados cuando maduran. Los eritrocitos inmaduros tienen núcleos, pero durante la eritropoyesis temprana, antes de convertirse en reticulocitos circulantes, extruyen los núcleos y otros organelos como las mitocondrias, el retículo endoplásmico 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 de manera económica el trifosfato de adenosina (ATP) como lo hacen otras células diferenciadas normales. En cambio, los glóbulos rojos dependen completamente de la glucólisis anaeróbica para hacer ciclo de dinucleótido de nicotinamida adenina (NAD⁺) y para producir ATP, una fuente de energía esencial ampliamente utilizada para impulsar bombas de K⁺/Na⁺ y Ca²⁺ dependientes de ATPasa, para mantener la integridad y flexibilidad de la membrana celular mientras navegan a través de los vasos sanguíneos. En el trastorno PKD, dos anomalías metabólicas distintivas principales son el agotamiento de ATP y el aumento concomitante de 2,3-difosfoglicerato consistente con la acumulación de intermedios glucolíticos superiores. Además, 15 una de las consecuencias de la disminución del nivel de ATP y piruvato es la disminución del nivel de lactato que conduce a la incapacidad para regenerar NAD⁺ a través del 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, causando la pérdida de potasio y agua, lo que causa deshidratación, contracción y crenación de las células y provoca destrucción prematura y disminución de la vida de los glóbulos rojos (RBCs). Dichos RBCs defectuosos se destruyen en el bazo, y la tasa de hemólisis excesiva en el bazo conduce a la manifestación de la anemia hemolítica. El mecanismo exacto por el cual la PKD secuestra glóbulos rojos recién madurados en el bazo para acortar eficazmente las semividas totales de glóbulos rojos circulantes aún no está claro, pero estudios recientes sugieren que la desregulación metabólica afecta no solo la supervivencia celular sino también el proceso de maduración que resulta en eritropoyesis ineficaz (Aizawa, S. et al., Exp Hematol 2005, 33 (11), 1292-8).
- 20 25 30 35 40 45 50 55 60
- La piruvato quinasa cataliza la transferencia de un grupo fosforilo de fosfoenolpiruvato (PEP) a ADP, produciendo una molécula de piruvato y una molécula de ATP. La enzima tiene un requisito absoluto para los cationes Mg²⁺ y K⁺ para conducir la catálisis. PK funciona como el último paso crítico en la glucólisis porque es una reacción esencialmente irreversible bajo condiciones fisiológicas. Además de su función de sintetizar una de las dos moléculas de ATP del metabolismo de la glucosa a piruvato, la piruvato quinasa también es un importante regulador del metabolismo celular. Controla el flujo de carbono en la glucólisis inferior para proporcionar metabolitos intermedios clave para alimentar procesos biosintéticos, como la ruta de la pentosa fosfato, entre otros, para mantener un metabolismo celular saludable. Debido a estas funciones críticas, la piruvato quinasa está estrechamente controlada tanto en la expresión génica como en los niveles enzimáticos de alostéricos. En los mamíferos, la piruvato quinasa totalmente activada existe como una enzima tetramérica. Cuatro isozimas diferentes (M1, M2, L y R) se expresan a partir de dos genes separados. La PKR de isozima específica de eritrocito se expresa a partir del gen PKLR ("gen L") localizado en el cromosoma 1q21. Este mismo gen también codifica la isozima PKL, que se expresa predominantemente en el hígado. PKLR consiste en 12 exones con exón 1 específico para eritroide, mientras que el exón 2 es específico del hígado. Las otras dos isozimas de mamífero PKM1 y PKM2 se producen a partir del gen PKM ("gen M") mediante eventos de corte y empalme alternativos controlados por proteínas hnRNP. La isozima PKM2 se expresa en tejidos fetales y en células proliferantes adultas tales como células cancerosas. Tanto PKR como PKM2 están de hecho expresados en proeritroblastos. Sin embargo, tras la diferenciación y maduración de los eritroides, la expresión de PKM2 es disminuida gradualmente y se reemplaza progresivamente por PKR en los eritrocitos maduros.
- Clínicamente, el trastorno de deficiencia de PKR hereditaria se manifiesta como anemia hemolítica no esferocítica. La gravedad clínica de este trastorno varía desde síntomas no observables en hemólisis totalmente compensada hasta anemia severa potencialmente fatal que requiere transfusiones crónicas y/o esplenectomía en el desarrollo temprano o durante el estrés fisiológico o infecciones graves. La mayoría de las personas afectadas que son asintomáticas, paradójicamente debido a una mayor capacidad de transferencia de oxígeno, no requieren ningún tratamiento. Sin embargo, para algunos de los casos más severos, aunque extremadamente raros en cuanto a población, con una prevalencia estimada de 51 por millón (Beutler, E. Blood 2000, 95 (11), 3585-8), no existe un tratamiento modificador de la enfermedad disponible para estos pacientes aparte de los cuidados paliativos (Tavazzi, D. et al., Pediatr Ann 2008, 37 (5), 303-10). Estos pacientes hereditarios de anemia hemolítica no esferocítica (HNSHA) presentan una clara necesidad médica no satisfecha.
- Las mutaciones genéticas heterogéneas en PKR conducen a la desregulación de su actividad catalítica. Desde la clonación inicial de PKR y el informe de una única mutación puntual Thr³⁸⁴> Met asociada con un paciente con HNSHA (Kanno, H. et al., Proc Natl Acad Sci USA 1991, 88 (18), 8218-21), ahora hay casi 200 mutaciones diferentes

reportadas asociadas con esta enfermedad reportadas 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 lesiones genéticas de amplio rango que incluyen anomalías deletéreas y transcripcionales o translacionales, el tipo más común es la 5 mutación sin sentido en la región codificante que de una manera u otra afecta los residuos conservados dentro de dominios que son estructuralmente importantes para la función catalítica óptima de PKR. El patrón de prevalencia de la mutación parece estar distribuido de manera desigual hacia orígenes étnicos específicos. Por ejemplo, las sustituciones de codones más frecuentes notificadas para pacientes norteamericanos y europeos parecen ser Arg⁴⁸⁶>Trp y Arg⁵¹⁰>Gln, mientras que las mutaciones Arg⁴⁷⁹>His, Arg⁴⁹⁰>Trp y Asp³³¹>Gly se encontraron con mayor 10 frecuencia en pacientes asiáticos (Kedar, P., et al., Clin Genet 2009, 75 (2), 157-62).

La presente divulgación proporciona un método para aumentar el tiempo de vida de los glóbulos rojos (RBCs) que lo necesitan, que comprende poner en contacto la sangre con una cantidad efectiva de (1) un compuesto de fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) o (II) o una sal del mismo y un portador; o (3) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable: 15



en la que R¹ y R² son arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en C₁-C₁₀ alquilo, C₃-C₆ alquieno, C₂-C₁₀ alquenilo, C₂-C₁₀ alquinilo, C₁-C₁₀ haloalquilo, C₁-C₁₀ dihaloalquilo, C₁-C₁₀ trihaloalquilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, C₃-C₁₀ cicloalquenilo, C₆-C₁₀ arilo, heterociclico, heteroarilo, 20 heteroarilóxido, alquilenodioxi, OR⁴, SR⁴, NR⁴R⁵, NCOR⁴, OCOR⁴, SCOR⁴, SOR⁴, SO₂R⁴, SO₂NR⁴R⁵, NO₂, B(OH)₂, CN y halógeno; y L es un enlazador que comprende un grupo amino; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; con las condiciones de que R¹ y R² no sean dimetoxifenilo o R¹ y R² no sean ambos simultáneamente 4-metilfenilo.



25 en el que:

R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en H, C₁-C₁₀ alquilo, C₂-C₁₀ alquenilo, C₂-C₁₀ alquinilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, C₃-C₁₀ cicloalquenilo, C₆-C₁₀ arilo, OR¹⁷, SR¹⁷, SOR¹⁷, SO₂R¹⁷, NR¹⁷R¹⁸, NCOR¹⁷, SCOR¹⁷, COR¹⁷, OCOR¹⁷, B(OH)₂, NO₂, NHCOR¹⁷, CN, CHO, hidroxilo C₁-C₁₀ alquilo y halógeno,

R¹² se selecciona del grupo que consiste en H, C₁-C₂ alquilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, NCOR¹⁴ y SO₂R¹⁴,

30 R¹³ a R¹⁶ se seleccionan del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₁₀, halo C₁-C₁₀ alquilo, C₂-C₁₀ alquenilo, C₂-C₁₀ alquinilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, C₃-C₁₀ cicloalquenilo, C₆-C₁₀ arilo, heteroarilo, OR¹⁷, SR¹⁷, NR¹⁷R¹⁸, NCOR¹⁷, OCOR¹⁷, SCOR¹⁷, SOR¹⁷, SO₂R¹⁷, SO₂NR¹⁷R¹⁸, CF₃ y halógeno, y

R¹⁷ y R¹⁸ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, C₁-C₁₀ alquilo, C₂-C₁₀ alquenilo, C₂-C₁₀ alquinilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, C₃-C₁₀ cicloalquenilo y C₆-C₁₀ arilo.

35 La presente 2. divulgación proporciona además un método para regular los niveles de 2,3-difosfoglicerato en sangre que lo necesita, que comprende poner en contacto la sangre con una cantidad efectiva de (1) un compuesto de fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) o (II) o una sal del mismo y un portador; o (3) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente divulgación también proporciona un método para tratar la anemia hemolítica no esferocítica hereditaria que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de (1) un compuesto de fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

5

La presente invención proporciona un método para tratar la anemia de células falciformes que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de (1) un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

10

La presente divulgación también proporciona un método para tratar la anemia hemolítica (por ejemplo, anemia hemolítica crónica causada por deficiencia de fosfoglicerato quinasa, Blood Cells Mol Dis, 2011; 46 (3): 206) que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de (1) un compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

15

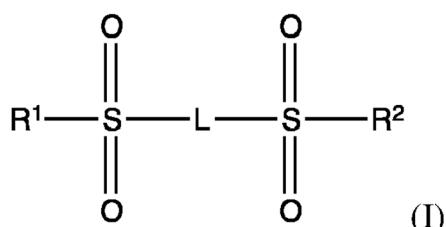
La presente invención proporciona además un método para tratar la talasemia (por ejemplo, betalasemia), que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de (1) un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

20

La presente divulgación también proporciona un método 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 Parkinson (J. Neurol, Neurosurg. y Psychiatry 1976,39:952) que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de (1) un compuesto divulgado aquí o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición farmacéutica que comprende un compuesto divulgado aquí o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

25

En una realización, los métodos de la presente divulgación comprenden un compuesto de Fórmula I:



30

en el que R¹ y R² son arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en C₁-C₁₀ alquilo, C₃-C₆ alquieno, C₂-C₁₀ alquenilo, C₂-C₁₀ alquinilo, C₁-C₁₀ haloalquilo, C₁-C₁₀ dihaloalquilo, C₁-C₁₀ trihaloalquilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, C₃-C₁₀ cicloalquenilo, C₆-C₁₀ arilo, heterociclico, heteroarilo, heteroarilóxido, alquilenodioxi, OR⁴, SR⁴, NR⁴R⁵, NCOR⁴, OCOR⁴, SCOR⁴, SOR⁴, SO₂R⁴, SO₂NR⁴R⁵, NO₂, B(OH)₂, CN y halógeno, y

L es un enlazador que comprende un grupo amino;

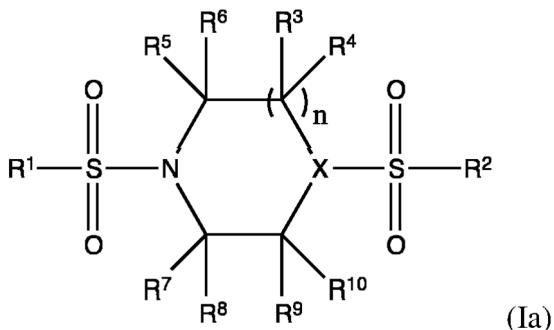
35

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

con las condiciones de que R¹ y R² no sean dimetoxifenilo o R¹ y R² no sean ambos simultáneamente 4-metilfenilo.

De acuerdo con una realización, L es un grupo amino lineal, un grupo amino cíclico o una combinación de los mismos.

En otro aspecto de la presente divulgación, el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula (Ia):



en el que n= 1 a 3, R¹ y R² son arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en C₁-C₁₀ alquilo, C₃-C₆ alquieno, C₂-C₁₀ alquenilo, C₂-C₁₀ alquinilo, C₁-C₁₀ haloalquilo, C₁-C₁₀ dihaloalquilo, C₁-C₁₀ trihaloalquilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, C₃-C₁₀ cicloalquenilo, C₆-C₁₀ arilo, heterociclico, heteroarilo, heteroarilóxido, alquilenodoxi, OR⁴, SR⁴, NR⁴R⁵, NCOR⁴, OCOR⁴, SCOR⁴, SOR⁴, SO₂R⁴, SO₂NR⁴R⁵, NO₂, B(OH)₂, CN y halógeno,

5 R³ y R⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, C₁-C₁₀ alquilo, C₂-C₁₀ alquenilo, C₂-C₁₀ alquinilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, C₃-C₁₀ cicloalquenilo, COR⁶, F y CF₃, o, R³ y R⁴, tomados en conjunto, forman C=O, R⁵ y R⁷ a R¹⁰ son independientemente H, C₁-C₁₀ alquilo, o F,

10 R⁶ es C₁-C₁₀ alquilo o C₃-C₁₀ cicloalquilo, o
cada uno de R⁷ y R⁸ y de R⁹ y R¹⁰, juntos forman C=O y
X es CH o N,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 En una realización, el compuesto o sal de acuerdo con las realizaciones descritas anteriormente es un compuesto en el que R¹ y R² son fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en C₁-C₁₀ alquilo, C₁-C₁₀ trihaloalquilo, heterociclico, heteroarilo, alquilenodoxi, OR⁴, SR⁴, NR⁴R⁵, NCOR⁴, OCOR⁴, SCOR⁴, SOR⁴, SO₂R⁴, SO₂NR⁴R⁵, CN y halógeno,

R³ y R⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, C₁-C₁₀ alquilo,
y F, o, tomados en conjunto, forman C=O, y

20 R⁵ y R⁷ a R¹⁰ son independientemente H, C₁-C₁₀ alquilo o F.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, R¹ y R² son fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en C₁-C₁₀ alquilo, C₁-C₁₀ trihaloalquilo, heterociclico, heteroarilo, alquilenodoxi, CN y halógeno, y R³ a R¹⁰ son H.

En una realización de los compuestos descritos anteriormente, X es N.

25 En una realización de los compuestos descritos anteriormente, n es 1.

Algunos ejemplos de los compuestos descritos anteriormente incluyen aquellos en los que R¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, 4-metilfenilo, 2-metilfenilo, 2-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4,2-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,4,5-trifluorofenilo, 4 cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3 trifluorometilfenilo, 2,6-difluoro-4-trifluorometilfenilo, 2,6-difluoro-4metoxifenilo, 2,5 difluoro-4-propilfenilo, 2,6-difluoro-

30 3-hidroxifenilo, 2,4-difluorofenilo, 4-bromo-2 fluorofenilo, 2,6-difluoro-3-hidroxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-cianofenilo, 2-nitrofenilo, 2-piridil, 2-piridil-1-óxido, 2-(ácido borónico)fenilo, 3-(ácido borónico)fenilo, y 4-(ácido borónico)fenilo; en algunos ejemplos, R¹ se selecciona del grupo que consiste de 2,6-difluoro-4-trifluorometilfenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,6-difluoro-4 metoxifenilo, 2,6-difluoro-3-hidroxifenilo, y 4-metoxifenilo.

35 En una realización, algunos ejemplos del compuesto de fórmula I-a es en los que R¹ es heterociclico o heteroarilo, seleccionado del grupo que consiste en 2-piridilo, 2-piridilo-N-óxido, 3-piridilo, 3-piridilo-N-óxido, 4-piridilo, 4-piridilo-N-óxido, 2pirimidinilo, 2-pirimidinil-N-óxido, 4-pirimidinilo, 4-pirimidinil-N-óxido, 5-pirimidinilo, 5pirimidinil- N óxido, 2-pirazinil, y 2-pirazinil-N-óxido.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, R² es 6-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo), 7-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxipirínilo), 5-benzo[d][1,4]dioxinilo, 7-(4-metilo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4-oxazinilo], 2-naftalenilo, 6-(2,2-dimetilcromanilo), 5-(1-metil-1H-indolil), 6-(2-metilbenzo[d]tiazolil), o 4-metoxifenilo; en algunas realizaciones, R² es 6-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo).

Siguiendo con las realizaciones descritas anteriormente, ejemplos específicos de compuestos incluyen compuestos de fórmula (la), en los que X es N, n= 1, y R³ a R¹⁰ es H, y R¹ y R² son como sigue:

R¹ es 4-metoxifenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4] dioxinilo);

R¹ y R² son 6-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4] dioxinilo);

5 R¹ y R² son 4-metoxifenilo;

R¹ es 4-cianofenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4] dioxinilo);

R¹ es 4-clorofenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4] dioxinilo);

R¹ es 4-fluorofenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4] dioxinilo);

R¹ es 3-fluorofenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4] dioxinilo);

10 R¹ es 2-fluorofenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4] dioxinilo);

R¹ es 2,6-difluorofenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4] dioxinilo);

R¹ es 2,4,5-trifluorofenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4] dioxinilo);

R¹ es 2,6-difluoro-4-metoxifenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4] dioxinilo);

R¹ es 2,5-difluoro-3-propilfenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4] dioxinilo);

15 R¹ es 2,6-difluoro-3-hidroxifeni y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4] dioxinilo);

R¹ es 2,4-difluorofenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4] dioxinilo);

R¹ es fenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4] dioxinilo);

R¹ es 3-(trifluorometilfenil) y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4] dioxinilo);

R¹ es 3-metoxifenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4] dioxinilo);

20 R¹ es 4-metoxifenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4] dioxinilo);

R¹ es 2-piridil y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4] dioxinilo);

R¹ es 2-piridil-1-óxido y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4] dioxinilo);

R¹ es 2,6-difluorofenilo y R² es 2,6-difluorofenilo;

R¹ es 2,6-difluorofenilo y R² es 7-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4] dioxipinilo);

25 R¹ es 2,6-difluorofenilo y R² es 5-benzo[d][1,4] dioxinilo;

R¹ es 2,6-difluorofenilo y R² es 7-(4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2 b][1,4]oxazinilo);

R¹ es 2,6-difluorofenilo y R² es 2-naftalenilo;

R¹ es 2,6-difluorofenilo y R² es 6-(2,2-dimetilcromanilo);

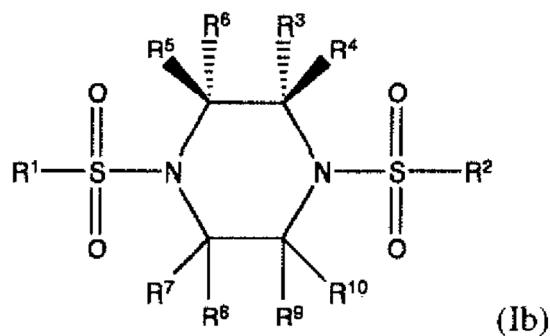
R¹ es 2,6-difluorofenilo y R² es 5-(1-metil-1H-indolil);

30 R¹ es 2,6-difluorofenilo y R² es 6-(2-metilbenzo[d]tiazolil); o

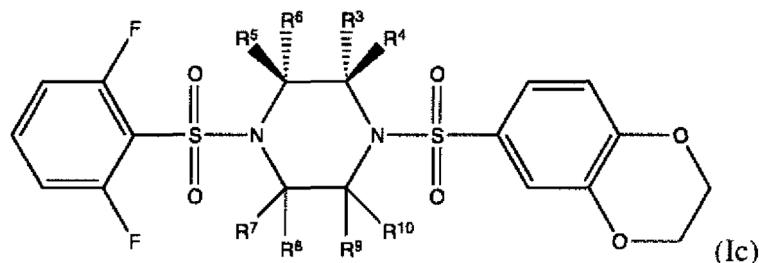
R¹ es 2,6-difluorofenilo y R² es 6-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo).

De acuerdo con otra realización del compuesto de fórmula la, X es CH. En una realización, n es 1. En cualquiera de estas realizaciones, R³, R⁴ y R⁵ son H. Ejemplos de tales compuestos incluyen aquellos en los que R¹ se selecciona del grupo que consiste en 4-metilfenilo, 2-metilfenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,4,5-trifluorofenilo, 2,6-difluoro-4-trifluorometilfenilo, 4-cloro-2-fluoro, 3-cloro-2-fluoro, 4-trifluorometilfenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 4-metoxifenilo y 2-nitrofenilo, particularmente en el que R¹ se selecciona del grupo que consiste en 2,6-difluoro-4-trifluorometilfenilo, 2,6-difluorofenilo y 4-metoxifenilo. En una realización de estos compuestos, R² es 3,4-etilenodioxifenilo.

En otra realización del compuesto de fórmula la es el compuesto de fórmula (1b):



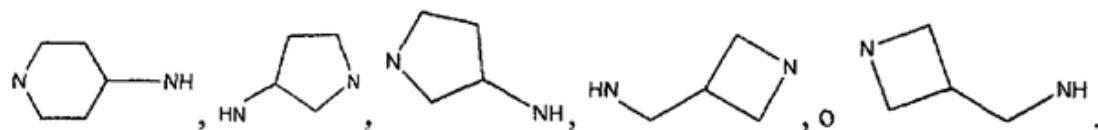
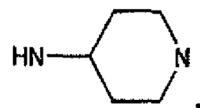
En una realización adicional, el compuesto es de fórmula (Ic):



- 5 en el que R³ a R¹⁰ son H o metilo, R³ a R⁶ y R⁹ y R¹⁰ son H o metilo y R⁷ forma C=O, o R³ a R⁸ son H o metilo y R⁹ y R¹⁰ forma C=O.

De acuerdo con una realización del compuesto de fórmula (Ic), (i) R⁵ es metilo y R³, R⁴, y R⁶ a R¹⁰ son H; (ii) R⁶ es metilo y R³ a R⁵ y R⁷ a R¹⁰ son H; (iii) R³ es metilo y R⁴ a R¹⁰ son H; (iv) R⁴ es metilo y R³ y R⁵ a R¹⁰ son H; (v) R³ a R⁸ son H y R⁹ y R¹⁰ forman C=O; o (vi) R³ a R⁶ y R⁷ y R⁸ son H y R y R⁸ forman C=O. .

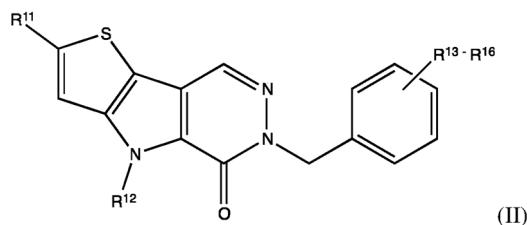
- 10 De acuerdo con una realización del compuesto de fórmula I, L es un grupo alquíleno diamino, cicloalquilamino amino o cicloalquilamino alquilamino. Los ejemplos de compuestos de esta realización incluyen compuestos en los que L es N,N'-(etano-1,2-diil), N,N'-(propano-1,3-diil), N,N'-(butano-1,4-diil), N,N'-(pentano-1,5-diil), N,N'-(hexano-1,6-diil), N,N'-(trans)-ciclohexano-1,4-diil), N,N'-(cis)-ciclohexano-1,4-diil),



15

En una realización de los compuestos anteriores, R¹ es 2,6-difluorofenilo y R² es 6-(2,3dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo).

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula II:



en el que:

R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en H, C₁-C₁₀ alquilo, C₂-C₁₀ alquenilo, C₂-C₁₀ alquinilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, C₃-C₁₀ cicloalquenilo, C₆-C₁₀ arilo, OR¹⁷, SR¹⁷, SOR¹⁷, SO₂R¹⁷, NR¹⁷R¹⁸, NCOR¹⁷, SCOR¹⁷, COR¹⁷, OCOR¹⁷, B(OH)₂, NO₂, NHCOR¹⁷, CN, CHO, hidroxilo C₁-C₁₀ alquilo, y halógeno,

R¹² se selecciona del grupo que consiste en, C₁-C₂ alquilo, C₃-C₁₀cicloalquilo, NCOR¹⁴, y SO₂R¹⁴,

5 R¹³ a R¹⁶ se seleccionan del grupo que consiste en H, C₁-C₁₀ alquilo, halo C₁-C₁₀ alquilo, C₂-C₁₀ alquenilo, C₂-C₁₀ alquinilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, C₃-C₁₀ cicloalquenilo, C₆-C₁₀ arilo, heteroarilo, OR¹⁷, SR¹⁷, NR¹⁷R¹⁸, NCOR¹⁷, OCOR¹⁷, SCOR¹⁷, SOR¹⁷, SO₂R¹⁷, SO₂NR¹⁷R¹⁸, CF₃, y halógeno, y

R¹⁷ y R¹⁸ son independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, C₁-C₁₀ alquilo, C₂-C₁₀ alquenilo, C₂-C₁₀ alquinilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, C₃-C₁₀ cicloalquenilo, y C₆-C₁₀ arilo,

10 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

con la condición de que cuando R¹¹ es metilo, R¹² es metilo o alilo, y R¹⁴ a R¹⁶ son H, entonces R¹³ no es metoxi o fluoro.

De acuerdo con una realización del compuesto de fórmula II, R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en H, C₁-C₁₀ alquilo, OR¹⁷, SR¹⁷, SOR¹⁷, SO₂R¹⁷, NR¹⁷R¹⁸, NCOR¹⁷, SCOR¹⁷, COR¹⁷, OCOR¹⁷, B(OH)₂, NO₂, NHCOR¹⁷, CN, CHO, hidroxi C₁-C₁₀ alquilo, y halógeno,

R¹² se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, NCOR¹⁴, y SO₂R¹⁴,

R¹³ a R¹⁶ se seleccionan del grupo que consiste en H, C₁-C₁₀ alquilo, OR¹⁷, SR¹⁷, NR¹⁷R¹⁸, NCOR¹⁷, OCOR¹⁷, SCOR¹⁷, SOR¹⁷, SO₂R¹⁷, SO₂NR¹⁷R¹⁸, CF₃, y halógeno, y

R¹⁷ y R¹⁸ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y C₁-C₁₀ alquilo.

20 En una realización del compuesto de fórmula II, en la que R¹ se selecciona del grupo que consiste en H, C₁-C₁₀ alquilo, OR¹⁷, SR¹⁷, SOR¹⁷, COR¹⁷, OCOR¹⁷, B(OH)₂, NO₂, NHCOR¹⁷, CN, CHO, hidroxi C₁-C₁₀ alquilo, y halógeno, R¹² es H o C₁-C₂ alquilo, y R¹³ a R¹⁶ son seleccionados del grupo que consiste en H, metilo, CF₃, metoxi, y halógeno.

Los compuestos descritos aquí son activadores de mutantes de PKR que tienen actividades inferiores en comparación con el tipo salvaje, por lo que son útiles para los métodos de la presente invención. Dichas mutaciones en PKR pueden afectar la actividad enzimática (eficacia catalítica), las propiedades reguladoras (modulación por fructosa bisfosfato (FBP)/ATP) y/o la termoestabilidad de la enzima. Ejemplos de tales mutaciones se describen en Valentini et al, JBC 2002. Algunos ejemplos de los mutantes que se activan mediante los compuestos descritos aquí incluyen G332S, G364D, T384M, G37E, R479H, R479K, R486W, R532W, R510Q y R490W. Sin estar limitados por la teoría, los compuestos descritos aquí afectan a las actividades de los mutantes de PKR activando mutantes de PKR no sensibles a FBP, restaurando la termoestabilidad a mutantes con estabilidad disminuida, o restaurando la eficacia catalítica a mutantes alterados. La actividad activadora de los presentes compuestos frente a los mutantes de PKR puede probarse siguiendo un método descrito en el Ejemplo 1. Los compuestos descritos aquí también son activadores de PKR de tipo salvaje.

En una realización, para aumentar el tiempo de vida de los glóbulos rojos, un compuesto, composición o composición farmacéutica descrita aquí se añade directamente a sangre completa o células empaquetadas extracorpóreamente o se proporciona al paciente directamente (por ejemplo, por vía i.p., i.v., i.m., oral, por inhalación (administración en aerosol), transdérmico, sublingual y otras rutas de administración). Sin estar limitados por la teoría, los compuestos descritos aquí aumentan la vida útil de los RBCs, contrarrestando así el envejecimiento de la sangre almacenada, al impactar la tasa 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 a la derecha, o estado oxigenado, produciendo así una inhibición terapéutica de la polimerización intracelular que subyace la drepanocitosis al aumentar afinidad por el oxígeno debido al agotamiento de 2,3-DPG, estabilizando así la oxihemoglobina más soluble. Por consiguiente, en una realización, los compuestos y las composiciones farmacéuticas descritas aquí son útiles como agentes anti drepanocitosis. En otra realización, para regular el 2,3-difosfoglicerato, un compuesto, composición o composición farmacéutica descrita aquí se añade directamente a sangre completa o células empaquetadas de forma extracorpórea o se puede proporcionar al paciente directamente (por ejemplo, por vía i.p., i.v., i.m., oral, por inhalación (administración en aerosol), transdérmica, sublingual y otras rutas de administración).

Con referencia ahora a la terminología utilizada genéricamente aquí, para los compuestos de fórmula I o II, el término "alquilo" significa un sustituyente alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene, por ejemplo, de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono, preferiblemente desde 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono, más preferiblemente desde 1 a 2 átomos de carbono. Los ejemplos de tales sustituyentes incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo, hexilo y similares.

El término "alquíleno", como se usa aquí, significa un grupo alquíleno cíclico fusionado al grupo fenilo al que está unido y que contiene, por ejemplo, desde aproximadamente 3 a aproximadamente 5 átomos de carbono, de manera preferible desde aproximadamente 3 a aproximadamente 5 átomos de carbono. Los ejemplos de tales sustituyentes incluyen, junto con el fenilo, dihidroindenilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo.

- 5 El término "alquenilo", como se usa aquí, significa un sustituyente alquenilo lineal que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y, por ejemplo, aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono (los alquenilos ramificados tienen aproximadamente 3 a aproximadamente 6 átomos de carbono), de manera preferible desde aproximadamente 2 a aproximadamente 5 átomos de carbono (los alquenilos ramificados son de manera preferible desde aproximadamente 3 a aproximadamente 5 átomos de carbono), más preferiblemente desde aproximadamente 10 3 a aproximadamente 4 átomos de carbono. Los ejemplos de tales sustituyentes incluyen propenilo, isopropenilo, n-buteno, sec-buteno, isobuteno, terc-buteno, pentenilo, isopentenilo, hexenilo y similares.

El término "alquinilo", como se usa aquí, significa un sustituyente alquinilo lineal que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono y, por ejemplo, 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono (alquinilos ramificados tienen aproximadamente 3 a aproximadamente 6 átomos de carbono), preferiblemente desde 2 a aproximadamente 5 átomos de carbono (los alquinilos ramificados son preferiblemente desde aproximadamente 3 a aproximadamente 5 átomos de carbono), más preferiblemente desde aproximadamente 3 a aproximadamente 4 átomos de carbono. Los ejemplos de tales sustituyentes incluyen propinilo, isopropinilo, n-butinilo, sec-butinilo, isobutinilo, terc-butinilo, pentinilo, isopentinilo, hexinilo y similares.

- 20 El término "cicloalquilo", como se usa aquí, significa un sustituyente alquilo cíclico que contiene, por ejemplo, de aproximadamente 3 a aproximadamente 8 átomos de carbono, preferiblemente desde aproximadamente 4 a aproximadamente 7 átomos de carbono, y más preferiblemente desde aproximadamente 4 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Los ejemplos de tales sustituyentes incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares. El término "cicloalquenilo", como se usa aquí, significa lo mismo que el término "cicloalquilo", sin embargo, están presentes uno o más dobles enlaces. Los ejemplos de tales sustituyentes incluyen 25 ciclopentenilo y ciclohexenilo. Los grupos alquilo cíclicos pueden estar no sustituidos o estar sustituidos adicionalmente con grupos alquilo tales como grupos metilo, grupos etilo y similares.

El término "heteroarilo", como se usa aquí, se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, S y combinaciones de los mismos. Ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos adecuados incluyen, pero no se limitan a furanilo, tiofenilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo. El grupo heteroarilo se puede unir al grupo sulfonamida en cualquier posición disponible en el grupo heteroarilo. Por ejemplo, un grupo tiofeneilo se puede unir en la posición 2 o en la posición 3 del grupo tiofeneilo. Se puede unir un grupo piridilo en la posición 2, 3 o 4 del grupo piridilo. Los grupos heterocicloarilo bicíclicos adecuados incluyen anillos de heterocicloarilo monocíclicos fusionados con un anillo de C₆-C₁₀ arilo. Los ejemplos no limitantes de grupos heterocicloarilo bicíclicos incluyen benzofurano, benzotifeno, quinolina e isoquinolina. El grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1,2,3,4, o 5 sustituyentes como se menciona aquí, en el que el sustituyente opcional puede estar presente en cualquier posición abierta en el grupo heteroarilo. El término "óxido de heteroarilo", como se usa aquí, se refiere a un grupo heteroarilo oxidado tal como se define el término aquí, en el que uno o más de los heteroátomos que comprenden el grupo heteroarilo están oxidados. Los ejemplos no limitantes de grupos de óxido de heteroarilo incluyen N-óxido de piridina, N-óxido de pirimidina y N-óxido de pirazina.

- 40 El término "heterociclilo" se refiere a un grupo cíclico, que puede ser aromático o no aromático, o saturado o insaturado, que tiene uno o más heteroátomos tales como O, N o S. Ejemplos de grupos heterociclilo incluyen piridilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazinilo, pirolilo, piranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, pirrolidinilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, tiofenilo, tetrahidrotiofenilo, purinilo, pirimidinilo, tiazolilo, tiazolidinilo, tiazolinilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tetrazinilo, benzoxazolilo, morfolinilo, tioforfolinilo, quinolinilo e isoquinolinilo.

45 El término "halo" o "halógeno", como se usa aquí, significa un sustituyente seleccionado del Grupo VIIA, tal como, por ejemplo, flúor, bromo, cloro y yodo.

El término "arilo" se refiere a un sustituyente carbocíclico aromático no sustituido o sustituido, como se entiende comúnmente en la técnica, y el término "C₆-C₁₀ arilo" incluye fenilo y naftilo. Se entiende que el término arilo se aplica a sustituyentes cíclicos que son planos y comprenden electrones 4n+2 π, de acuerdo con la Regla de Huckel.

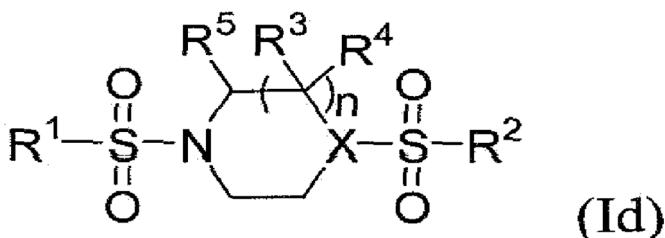
50 En una realización del compuesto de fórmula II, R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, etilo, isopropilo, OCH₃, SCH₃, S(O)CH₃, NO₂, NHCOCH₃, CN, COOCH₃, CHO, CH₂OH, B(OH)₂, y CH(OH)CH₃, R¹² es metilo, R¹³ es 2-fluoro o cloro, y R¹⁴ a R¹⁶ son H.

- 55 En cualquiera de las realizaciones del compuesto de fórmula II, R¹¹ y R¹² son metilo, R¹³ es H, 2-fluoro, 3-fluoro, 4-fluoro, 2-cloro, 3-cloro, 4-cloro, 4-CF₃, 4-metilo, o 4-metoxi, y R¹⁴ a R¹⁶ son H. Los ejemplos de R¹¹ y R¹² son metilo, y de R¹³ y R¹⁴ son 2-fluoro y 4-fluoro, 2-fluoro y 6-fluoro, 2-fluoro y 3-fluoro, 2-cloro y 6-fluoro, 2-fluoro y 3-metilo, 2-fluoro y 4-metilo, 2-fluoro y 4-CF₃, y 2-fluoro y 4-metoxi, y de R¹⁵ y R¹⁶ son H.

En una realización del compuesto de fórmula II, R¹¹ y R¹² son metilo, R¹³ a R¹⁵ son 2-fluoro, 3-fluoro y 4-fluoro, y R¹⁶ es H. En otra realización específica del compuesto de fórmula II, R¹¹ y R¹² son metilo, R¹³ a R¹⁶ son 2-fluoro, 3-fluoro, 5-fluoro y 6-fluoro.

- 5 La presente divulgación proporciona el uso de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para aumentar el tiempo de vida de los glóbulos rojos (RBCs) en un paciente que lo necesita (por ejemplo, el medicamento se proporciona directamente al paciente, por ejemplo, por vía i.p., i.v., i.m., oral, por inhalación (administración en aerosol), transdérmico, sublingual y otras rutas de administración), en el que el compuesto es de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, IIa o III.
- 10 La divulgación proporciona además el uso de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para regular los niveles de 2,3-difosfoglicerato en sangre en un paciente que lo necesita (por ejemplo, el medicamento se proporciona al paciente directamente, por ejemplo, por vía ip, iv, im, oral, inhalación (administración en aerosol), transdérmica, sublingual y otras vías de administración), en donde el compuesto es de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, IIa o III.
- 15 La divulgación también proporciona el uso de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para tratar la anemia hemolítica no esferocítica hereditaria en un paciente que lo necesita, en el que el compuesto es de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, IIa o III.
- La invención proporciona el uso de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para tratar la anemia de células falciformes que comprende administrar a un paciente que lo necesita, en donde el compuesto es de fórmula II, o IIa.
- 20 La invención proporciona además el uso de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para tratar talasemia, que comprende administración a un paciente que lo necesita, en el que el compuesto es de fórmula II, o Iia.

De acuerdo con una realización adicional, un compuesto de la divulgación se representa por la Fórmula Id:



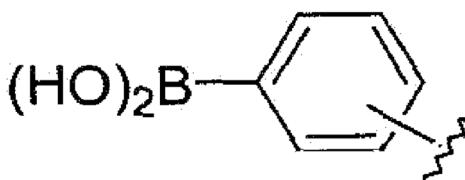
- 25 en la que n= 1 a 3, R¹ y R² son fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de C₁-C₁₀ alquilo, C₃-C₆ alquieno, C₂-C₁₀ alquenilo, C₂-C₁₀ alquinilo, C₁-C₁₀haloalquilo, C₁-C₁₀ dihaloalquilo, C₁-C₁₀ trihaloalquilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, C₃-C₁₀ cicloalquenilo, C₆-C₁₀ arilo, heteroarilo, heteroarilóxido, alquilenodioxi, OR⁴, SR⁴, NR⁴R⁵, NCOR⁴, OCOR⁴, SCOR⁴, SOR⁴, SO₂R⁴, SO₂NR⁴R⁵, nitro, ácido borónico, y halógeno,
- 30 R³ y R⁴ son independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, C₁-C₁₀ alquilo, C₂-C₁₀ alquenilo, C₂-C₁₀ alquinilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, C₃-C₁₀ cicloalquenilo, COR⁶, F, y CF₃, o, tomados en conjunto, forman C=O,
- R⁵ es H, C₁-C₁₀ alquilo, o P,
- R⁶ es C₁-C₁₀ alquilo o C₃-C₁₀ cicloalquilo, y
- X es CH o N,
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- 35 con las condiciones que (1) cuando X es N, n= 1, y R³, R⁴, y R⁵ son H o cuando X es N, n=1, y uno de R³, R⁴, y R⁵ es alquilo, R¹ no es dimetoxifenilo y (2) que R¹ y R² no sean ambos 4-metilfenilo.
- En ciertas realizaciones de la fórmula (Id), R¹ y R² son fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en C₁-C₁₀alquilo, C₁-C₁₀trihaloalquilo, alquilenodioxi, OR⁴, SR⁴, NR⁴R⁵, NCOR⁴, OCOR⁴, SCOR⁴, SOR⁴, SO₂R⁴, SO₂NR⁴R⁵ y halógeno, en el que R³ y R⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, C₁-C₁₀alquilo, y F, o, tomados en conjunto, forman C=O, y R⁵ es H, C₁-C₁₀ alquilo, o F.
- 40 En cualquiera de las realizaciones de la fórmula (Id), R¹ y R² son fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en C₁-C₁₀ alquilo, C₁-C₁₀ trihaloalquilo, alquilenodioxi y halógeno, y R³, R⁴ y R⁵ son H.

En ciertas realizaciones de la fórmula (Id), X es N y n es 1-3. De acuerdo con una realización, n es 1. En algunas realizaciones, R¹ se selecciona del grupo que consiste en 4-metilfenilo, 2-metilfenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4,2-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,4,5-trifluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2,6-difluoro-4-trifluorometilfenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 2-nitrofenilo, 2-(ácido borónico)fenilo, 3-(ácido borónico)fenilo y 4-(ácido borónico)fenilo. En otras realizaciones, R¹ se selecciona del grupo que consiste en 2,6-difluoro-4-trifluorometilfenilo, 2,6-difluorofenilo y 4-metoxifenilo.

En algunas realizaciones de la fórmula (Id), R² es 3,4-etilenodioxifenilo.

En ciertas realizaciones preferidas de los compuestos de la fórmula (Id), la divulgación proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en 1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-S-ilsulfonil)-4-(4-metilfenilosulfonil)piperazina, 1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)-4-(2-metilfenilsulfonil)piperazina, 1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)-4-(3-fluorofenilsulfonil)piperazina, 1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)-4-(2,4-difluorofenilosulfonil)piperazina, 1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)-4-(2,6-difluorofenilsulfonil)piperazina, 1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)-4-(2,4,5-trifluorofenilsulfonil)piperazina, 1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)-4-(4-cloro-2-fluorofenilsulfonil)piperazina, 1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)-4-(3-cloro-2-fluorofenilsulfonil)piperazina, 1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)-4-(4-trifluorometilfenilsulfonil)piperazina, 1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)-4-(2,6-difluoro-4-trifluorometilfenilsulfonil)piperazina, 1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)-4-(4-bromo-2-fluorofenilsulfonil)piperazina, 1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)-4-(4-metoxifenilosulfonil)piperazina, 1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)-4-(2-nitrofenilosulfonil)piperazina, 1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)-4-(2-(ácido borónico)fenilsulfonil)piperazina, 1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)-4-(3-(ácido borónico)fenilsulfonil)piperazina, y 1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)-4-(4-(ácido borónico)fenilsulfonil)piperazina.

Se entenderá que los términos 2-(ácido borónico)fenilo, 3-(ácido borónico)fenilo y 4-(ácido borónico)fenilo se refieren a un grupo de la fórmula:



en el que el grupo fenilo está unido al grupo sulfonilo en la posición 2-, 3- o 4 del anillo de fenilo.

En ciertas realizaciones de la fórmula (Id), uno de R³, R⁴ o R⁵ es C₁-C₁₀ alquilo y dos de R³, R⁴ y R⁵ son H. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente divulgación se selecciona del grupo que consiste en 1-(2,6-difluorofenilsulfonil)-4-(2,3-dihidrobenzo[b]dioxin-6-ilsulfonil)-2-metilpiperazina o 1-(2,6-difluorofenilsulfonil)-4-(2,3-dihidrobenzo[b]dioxin-6-ilsulfonil)-3-metilpiperazina. Se reconocerá que cuando uno de R³, R⁴ o R⁵ es C₁-C₁₀ alquilo, el carbono al que está unido R³, R⁴ o R⁵ es C₁-C₁₀ alquilo es un centro de carbono quiral.

La invención contempla realizaciones en las que un compuesto que tiene un centro quiral es un enantiómero sustancialmente puro del mismo, una mezcla racémica del mismo, o una mezcla que contiene cualquier proporción de los dos enantiómeros de los mismos.

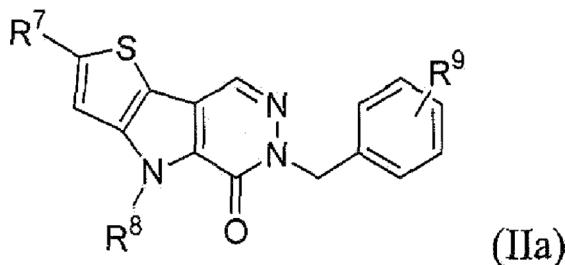
En ciertas realizaciones de la fórmula (Id), uno de R³, R⁴, o R⁵ es F. De acuerdo con estas realizaciones, dos de R³, R⁴, o R⁵ son independientemente H o C₁-C₁₀ alquilo, o cuando R⁵ es F, R³ y R⁴, tomados en conjunto, pueden ser C=O.

En ciertas realizaciones de la fórmula (Id), R³ y R⁴, tomados en conjunto, pueden ser C=O. En estas realizaciones, R⁵ es H, F, o C₁-C₁₀ alquilo. En una realización específica, la divulgación proporciona un compuesto que es 1-(2,6-difluorofenilsulfonil)-4-(2,3-dihidrobenzo[b]dioxin-6-ilsulfonil)-3-oxopiperazina.

En ciertas realizaciones de la fórmula (Id), R¹ se selecciona del grupo que consiste en 2-piridil, 2-piridil-N-óxido, 3-piridil, 3-piridil-N-óxido, 4-piridil, 4-piridil-N-óxido, 2-pirimidinilo, 2-pirimidinil-N-óxido, 4-pirimidinilo, 4-pirimidinil-N-óxido, 5-pirimidinilo, 5-pirimidinil-N-óxido, 2-pirazinilo, y 2-pirazinil-N-óxido. En algunas realizaciones, R¹ se selecciona del grupo que consiste en 2-piridil, 3-piridil, y 4-piridil. En algunas realizaciones, R¹ se selecciona del grupo que consiste en 2-piridil-N-óxido, 3piridil-N-óxido, y 4-piridil-N-óxido. En algunas realizaciones, R² es 3,4-etilenodioxifenilo.

En ciertas realizaciones de la fórmula (Id), X es CH y n es 1-3. De acuerdo con algunas realizaciones, n es 1. En estas realizaciones, R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ son como se define aquí anteriormente. En una realización, un compuesto de la presente divulgación es difluorofenilsulfonil)-4-(2,3-dihidrobenzo[b]dioxin-6-ilsulfonil)-piperidina.

De acuerdo con otra realización, un compuesto de la presente invención se representa por la Fórmula IIa:



en la que:

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en H, C₁-C₁₀ alquilo, C₂-C₁₀ alquenilo, C₂-C₁₀ alquinilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, C₃-C₁₀ cicloalquenilo, C₆-C₁₀ arilo, OR¹⁰, SR¹⁰, SOR¹⁰, SO₂R¹⁰, NR¹⁰R¹¹, NCOR¹⁰, SCOR¹⁰, OCOR¹⁰, B(OH)₂, y halógeno,

5 R⁸ se selecciona del grupo que consiste en C₁-C₁₀ alquilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, NCOR¹⁰, y SO₂R¹⁰,

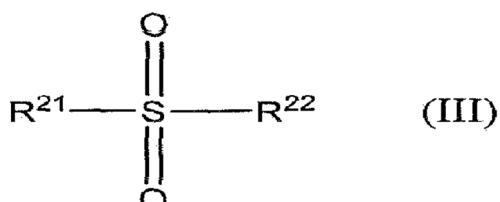
R⁹ se selecciona del grupo que consiste de C₁-C₁₀ alquilo, C₂-C₁₀ alquenilo, C₂-C₁₀ alquinilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, C₃-C₁₀ cicloalquenilo, C₆-C₁₀ arilo, heteroarilo, OR¹⁰, SR¹⁰, NR¹⁰R¹¹, NCOR¹⁰, OCOR¹⁰, SCOR¹⁰, SOR¹⁰, SO₂R¹⁰, SO₂NR¹⁰R¹¹, CF₃, y halógeno, y

10 R¹⁰ y R¹¹ son independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, C₁-C₁₀ alquilo, C₂-C₁₀ alquenilo, C₂-C₁₀ alquinilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, C₃-C₁₀ cicloalquenilo, y C₆-C₁₀ arilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición de que cuando R⁷ es metilo y R⁸ es metilo o alilo, R⁹ no es metoxi o fluoro.

15 En ciertas realizaciones de la fórmula (IIa), R⁷ se selecciona del grupo que consiste en H, C₁-C₁₀ alquilo, OR¹⁰, SR¹⁰, SOR¹⁰, SO₂R¹⁰, NR¹⁰R¹¹, NCOR¹⁰, SCOR¹⁰, OCOR¹⁰, B(OH)₂ y halógeno, R⁸ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₀ alquilo, NCOR¹⁰, y SO₂R¹¹, R⁹ se selecciona del grupo que consiste en C₁-C₁₀ alquilo, OR¹⁰, SR¹⁰, NR¹⁰R¹¹, NCOR¹⁰, OCOR¹⁰, SCOR¹⁰, SOR¹⁰, SO₂R¹⁰, SO₂NR¹⁰R¹¹, CF₃, y halógeno, y R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y C₁-C₁₀ alquilo. En algunas realizaciones, R⁷ se selecciona del grupo que consiste en H, C₁-C₁₀ alquilo o halógeno, R⁸ es C₁-C₁₀ alquilo, y R⁹ se selecciona del grupo que consiste en C₁-C₁₀ alquilo, CF₃ y halógeno.

20 En ciertas realizaciones de la fórmula (IIa), R⁹ es 2-fluoro. De acuerdo con estas realizaciones, R⁷ se selecciona del grupo que consiste en H, Br, etenilo, etilo, propenilo y propilo, y R⁸ es metilo. En algunas realizaciones, un compuesto de la presente invención se selecciona del grupo que consiste en 4-metil-4H-tieno[3,2-b]pirrol-2-(2-fluorobencil)piridazin-3(2H)ona, 2-bromo-4-metil-4H-tieno[3,2-b]pirrol-2-(2fluorobencil)piridazin-3(2H)ona, 4-metil-2-vinil-4H-tieno[3,2-b]pirrol-2-(2fluorobencil)piridazin-3(2H)ona, 2-ethyl-4-metil-4H-tieno[3,2-b]pirrol-2-(2-fluorobencil)piridazin-3(2H)ona, 4-metil-(2-(prop-1-en-2-il)-4H-tieno[3,2-b]pirrol-2-(2-fluorobencil)piridazin-3(2H)ona y 2-isopropil-4-metil-4H-tieno[3,2-b]pirrol-2-(2-fluorobencil)piridazin-3(2H)ona.

25 La presente divulgación proporciona un método para aumentar la vida de los glóbulos rojos (RBCs) que lo necesitan, que comprende poner en contacto la sangre con una cantidad efectiva de (1) un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición que comprende un compuesto de fórmula (III) o una sal del mismo y un portador; o (3) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable:



30 en el que R²¹ y R²² son arilo, sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en C₁-C₁₀ alquilo, C₃-C₆ alquieno, C₂-C₁₀ alquenilo, C₂-C₁₀ alquinilo, C₁-C₁₀ haloalquilo, C₁-C₁₀ dihaloalquilo, C₁-C₁₀ trihaloalquilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, C₃-C₁₀ cicloalquenilo, C₆-C₁₀ arilo, heterociclico, heteroarilo, heteroarilóxido, alquilenodioxi, OR²³, SR²³, NR²³R²⁴, NCOR²³, OCOR²³, SCOR²³, SO₂R²³, SO₂NR²³R²⁴, NO₂, B(OH)₂, CN y halógeno,

en el que R²³ y R²⁴ son independientemente H, C₁-C₁₀ alquilo, F, C₂-C₁₀alquenilo, C₂-C₁₀ alquinilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, C₃-C₁₀ cicloalquenilo, COR₆, y CF₃,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

40 La presente divulgación proporciona además un método para regular los niveles de 2,3-difosfoglicerato en sangre que lo necesitan, que comprende poner en contacto la sangre con una cantidad efectiva de (1) un compuesto de fórmula

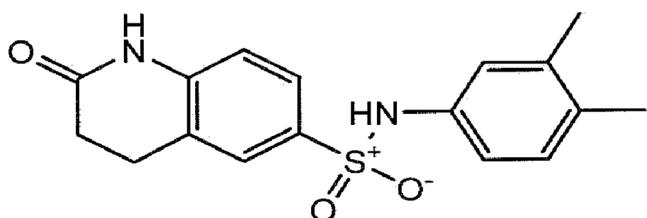
(III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición que comprende un compuesto de fórmula (III) o una sal del mismo y un portador; o (3) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

5 La presente divulgación también proporciona un método para tratar la anemia hemolítica no esferocítica hereditaria que comprende administrar a un paciente que necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de (1) un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

10 La presente divulgación proporciona además un método para tratar la anemia de células falciformes que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de (1) un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

15 La presente divulgación proporciona además un método para tratar talasemia, esferocitosis hereditaria, eliptocitosis hereditaria, abetalipoproteinemia (o síndrome de Bassen-Kornzweig), hemoglobinuria paroxística nocturna o anemia hemolítica adquirida que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de (1) un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

20 De acuerdo con una realización de fórmula III, un compuesto de la presente divulgación es el siguiente compuesto o sal del mismo:



25 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" pretende incluir sales no tóxicas sintetizadas a partir del compuesto original que contiene una unidad estructural básica o ácida por métodos químicos convencionales. En general, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, se prefieren medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Las listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, p. 1.445, y Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977).

30 30 Las bases adecuadas incluyen bases inorgánicas tales como bases de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo, aquellas que contienen cationes metálicos tales como sodio, potasio, magnesio, calcio y similares. Los ejemplos no limitantes de bases adecuadas incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio y carbonato de potasio. Los ácidos adecuados incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido oxálico, ácido p-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzólico, ácido acético, ácido maleico, ácido tartárico, ácidos grasos, ácidos grasos de cadena larga y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas de los compuestos de la invención que tienen una unidad estructural ácida incluyen sales de sodio y potasio. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas de los compuestos de la invención que tienen una unidad estructural básica (por ejemplo, un grupo piridilo) incluyen sales de hidrocloruro e hidrobromuro. Los compuestos de la presente invención que contienen una unidad estructural ácida o básica son útiles en forma de la base o ácido libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 40 Debe reconocerse que el contraión particular que forma parte de cualquier sal de esta invención generalmente no es de naturaleza crítica, siempre que la sal como un todo sea farmacológicamente aceptable y siempre que el contraión no contribuya con cualidades indeseadas a la sal como un todo.

45 50 Se entiende además que los compuestos y sales anteriores pueden formar solvatos, o existir en una forma sustancialmente no complejada, tal como la forma anhidra. Como se usa aquí, el término "solvato" se refiere a un complejo molecular en el que la molécula de disolvente, tal como el disolvente de cristalización, se incorpora a la red cristalina. Cuando el disolvente incorporado en el solvato es agua, el complejo molecular se denomina hidrato. Los solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen hidratos, alcoholatos tales como metanolatos y etanolatos, acetonitrilatos y similares. Estos compuestos también pueden existir en formas polimórficas.

Los portadores y portadores farmacéuticamente aceptables de la presente invención son aquellos que son químicamente inertes para los compuestos activos y uno que no tiene efectos secundarios o toxicidad perjudiciales bajo las condiciones de uso.

- 5 La elección del portador se determinará en parte por el compuesto particular elegido de la presente invención, así como por el método particular usado para aplicar/administrar la composición. Por consiguiente, hay una amplia variedad de formulaciones adecuadas de la composición farmacéutica de la presente invención. Las siguientes formulaciones para administración oral, en aerosol, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intratecal, rectal y vaginal son simplemente a modo de ejemplo y de ninguna manera son limitantes.
- 10 La composición farmacéutica puede administrarse por vía parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa, subcutánea, intradérmica o intramuscular. Por lo tanto, la invención proporciona composiciones para administración parenteral que comprenden una solución del compuesto de la invención o sal disuelta o suspendida en un portador aceptable adecuado para administración parenteral, que incluye soluciones de inyección estériles isotónicas acuosas y no acuosas.
- 15 En general, los requisitos para los portadores farmacéuticos eficaces para las composiciones parenterales son bien conocidos por las personas de experiencia ordinaria en la técnica. Véase, por ejemplo, Banker y Chalmers, eds., Pharmaceutics y Pharmacy Practice, JB Lippincott Company, Philadelphia, pp. 238-250 (1982), y Toisse1, ASHP Handbook on Injectable Drugs, 4th ed., pp. 622-630 (1986). Dichas soluciones pueden contener antioxidantes, reguladores, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor deseado, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizadores y conservantes. El compuesto o sal de la presente invención se puede administrar en un diluyente fisiológicamente aceptable en un portador farmacéutico, tal como un líquido estéril o una mezcla de líquidos, que incluye agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcar relacionadas, un alcohol, tal como etanol, isopropanol, o alcohol hexadecílico, glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicol, dimetilsulfóxido, glicerolcetales, tales como 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol, éteres, tales como poli (etilenglicol) 400, un aceite, un ácido graso, un éster de ácido graso o glicérido, o un glicérido de ácido graso acetilado con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable, como un jabón o un detergente, agente de suspensión, como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmethylcelulosa, o carboximetilcelulosa, o agentes emulsionantes y otros adyuvantes farmacéuticos.
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- Los aceites útiles en formulaciones parenterales incluyen aceites de petróleo, animales, vegetales o sintéticos. Los ejemplos específicos de aceites útiles en tales formulaciones incluyen cacahuete, soja, sésamo, semilla de algodón, maíz, oliva, petróleo y mineral. Los ácidos grasos adecuados para usar en formulaciones parenterales incluyen ácido olíco, ácido esteárico y ácido isoesteárico. El oleato de etilo y el miristato de isopropilo son ejemplos de ésteres de ácidos grasos adecuados.
- Jabones adecuados para su uso en formulaciones parenterales incluyen sales grasas de metales alcalinos, amonio y trietanolamina, y los detergentes adecuados incluyen (a) detergentes catiónicos tales como, por ejemplo, haluros de dimetildialquilamonio y haluros de alquilpiridinio, (b) detergentes aniónicos tales como, por ejemplo, sulfonatos de alquilo, arilo y olefina, sulfatos de alquilo, olefina, éter y monoglicérido, y sulfosuccinatos, (c) detergentes no iónicos tales como, por ejemplo, óxidos de aminas grasas, alcanolamidas de ácidos grasos y copolímeros de polioxieteno y polipropileno (d) detergentes anfóteros tales como, por ejemplo, alquilbeta aminopropionatos, y sales de amonio cuaternario de 2-alquilo-imidazolina, y (e) mezclas de los mismos.
- Las formulaciones parenterales pueden contener conservantes y reguladores. Con el fin de minimizar o eliminar la irritación en el sitio de inyección, tales composiciones pueden contener uno o más tensioactivos no iónicos que tienen un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de aproximadamente 12 a aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo en tales formulaciones oscilará típicamente desde aproximadamente 5 a aproximadamente 15% en peso. Los tensioactivos adecuados incluyen ésteres de ácidos grasos de polietilenosorbitán, tales como monooleato de sorbitán y los aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con una base hidrófoba, formados por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol. Las formulaciones parenterales se pueden presentar en recipientes sellados de dosis unitaria o dosis múltiples, tales como ampollas y viales, y se pueden almacenar en una condición de secado por congelación (liofilizado) que requiere solo la adición del excipiente líquido estéril, por ejemplo, agua, para inyecciones, inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporáneas pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito previamente.
- Las formulaciones tópicas, que incluyen aquellas que son útiles para la liberación transdérmica de fármacos, son bien conocidas por las personas experimentadas en la técnica y son adecuadas en el contexto de la invención para la aplicación a la piel.
- Las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden consistir en (a) soluciones líquidas, tales como una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención disuelto en diluyentes, tales como agua, solución salina o jugo de naranja, (b) cápsulas, sobres, tabletas, pastillas y trociscos, contenido cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo, como sólidos o gránulos, (c) polvos, (d) suspensiones en un líquido apropiado, y (e) emulsiones adecuadas. Las formulaciones líquidas pueden incluir diluyentes, tales como agua y alcohol, por

ejemplo, etanol, alcohol bencílico y los alcoholes de polietileno, con o sin la adición de un tensioactivo, agente de suspensión o agente emulsionante farmacéuticamente aceptables. Las formas de cápsulas pueden ser del tipo de gelatina de caparazón duro o blando ordinario que contiene, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes y agentes de relleno inertes, tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio y almidón de maíz. Las formas de tableta pueden incluir una o más de lactosa, sacarosa, manitol, almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico, celulosa microcristalina, acacia, gelatina, goma guar, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, ácido esteárico y otros excipientes, colorantes, diluyentes, agentes reguladores, agentes desgregantes, agentes humectantes, conservantes, agentes aromatizantes y excipientes farmacológicamente compatibles. Las formas de pastillas pueden comprender el ingrediente activo en un sabor, generalmente sacarosa y acacia o tragacanto, así como pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia, emulsiones, geles, y similares que contienen, además del ingrediente activo, los excipientes como se conocen en la técnica.

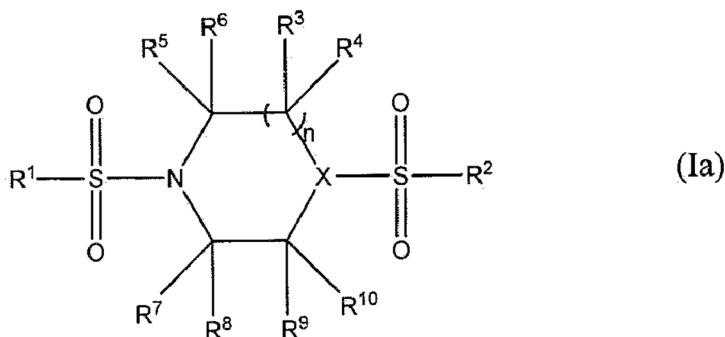
El compuesto o sal de la presente invención, solo o en combinación con otros componentes adecuados, se puede preparar en formulaciones de aerosol para administrar por inhalación. Los compuestos se suministran preferiblemente en forma finamente dividida junto con un agente tensioactivo y propelente. Los porcentajes típicos de compuesto activo son del 0,01%-20% en peso, preferiblemente del 1%-10%. El tensioactivo debe, por supuesto, ser no tóxico, y preferiblemente soluble en el propelente. Los tensioactivos representativos son los ésteres o ésteres parciales de ácidos grasos que contienen desde 6 a 22 átomos de carbono, como ácidos capróico, octanóico, láurico, palmitico, esteárico, linoléico, linolénico, olestérico y oléico con un alcohol polihidroxilado alifático o su anhídrido cíclico. Se pueden emplear ésteres mixtos, tales como glicéridos mixtos o naturales. El tensioactivo puede constituir 0,1%-20% en peso de la composición, preferiblemente 0,25%-5%. El resto de la composición es ordinariamente propelente. También se puede incluir un portador como se deseé, por ejemplo, lecitina para administración intranasal. Estas formulaciones de aerosol pueden colocarse en propelentes presurizados aceptables, tales como díclorodifluorometano, propano, nitrógeno y similares. También pueden formularse como productos farmacéuticos para preparaciones sin presión, como en un nebulizador o un atomizador. Tales formulaciones de aspersión se pueden usar para aplicar en la mucosa por aspersión.

Adicionalmente, el compuesto o sal de la presente invención se puede preparar en supositorios mezclando con una variedad de bases, tales como bases emulsionantes o bases solubles en agua. Las formulaciones adecuadas para administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o fórmulas de aspersión que contienen, además del ingrediente activo, portadores tales como los que se sabe en la técnica que son apropiados.

Una persona con experiencia ordinaria en la técnica apreciará que, además de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente, el compuesto o sal de la presente invención se puede formular como complejos de inclusión, tales como complejos de inclusión de ciclodextrina o liposomas. Los liposomas sirven para dirigir los compuestos a un tejido particular. Los liposomas también pueden usarse para aumentar la vida media del compuesto de la invención. Los liposomas útiles en la presente invención incluyen emulsiones, espumas, micelas, monocapas insolubles, cristales líquidos, dispersiones de fosfolípidos, capas lamelares y similares. En estas preparaciones, el agente activo a administrar se incorpora como parte de un liposoma, solo o junto con un agente quimioterapéutico adecuado. Por lo tanto, los liposomas llenos con un compuesto de la invención deseado o una sal del mismo, se pueden dirigir al sitio de un tipo de tejido específico, células hepáticas, por ejemplo, donde los liposomas entonces administran las composiciones seleccionadas. Los liposomas para uso en la invención se forman a partir de lípidos estándar formadores de vesículas, que generalmente incluyen fosfolípidos neutros y cargados negativamente y un esterol, tal como colesterol. La selección de lípidos generalmente se guía por la consideración de, por ejemplo, el tamaño del liposoma y la estabilidad de los liposomas en la corriente sanguínea. Una variedad de métodos está disponible para preparar liposomas, como se describe en, por ejemplo, Szoka et al., Ann. Rev. Biophys. Bioeng., 9, 467 (1980), y las Patentes de los Estados Unidos 4,235,871, 4,501,728, 4,837,028 y 5,019,369. Para dirigirse a las células de un tipo de tejido particular, un ligando para ser incorporado en el liposoma puede incluir, por ejemplo, anticuerpos o fragmentos de los mismos específicos para determinantes de la superficie celular del tipo de tejido diana. Una suspensión de liposomas que contiene un compuesto o sal de la presente invención se puede administrar por vía intravenosa, local, tópica, etc. en una dosis que varía de acuerdo con el modo de administración, el agente administrado y la etapa de la enfermedad que se trata.

Las dosis y los regímenes de dosificación adecuados se pueden determinar mediante técnicas convencionales de búsqueda de intervalo conocidas por las personas con experiencia ordinaria en la técnica. En general, el tratamiento se inicia con dosificaciones más pequeñas que son menores que la dosis óptima del compuesto. A partir de entonces, la dosificación se aumenta en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo bajo las circunstancias. El presente método de la invención implicará típicamente la administración de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 300 mg de uno o más de los compuestos descritos anteriormente por kg de peso corporal del individuo.

En algunas realizaciones, se representa un compuesto de la presente divulgación por la Fórmula Ia:



en el que $n = 1$ a 3 , R^1 y R^2 son arilo, fenilo, o heteroarilo, sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en C_1 - C_{10} alquilo, C_3 - C_6 alquienilo, C_2 - C_{10} alquenilo, C_2 - C_{10} alquinilo, C_1 - C_{10} haloalquilo, C_1 - C_{10} dihaloalquilo, C_1 - C_{10} trihaloalquilo, C_3 - C_{10} cicloalquilo, C_3 - C_{10} cicloalquenilo, C_6 - C_{10} arilo, heteroarilo, heteroarilóxido, alquilenodioxi, OR^4 , SR^4 , NR^4R^5 , $NCOR^4$, $OCOR^4$, $SCOR^4$, SOR^4 , SO_2R^4 , $SO_2NR^4R^5$, nitro, ácido borónico, y halógeno,

5 R^3 y R^4 son independientemente seleccionados del grupo que consiste en H , C_1 - C_{10} alquilo, C_2 - C_{10} cicloalquilo, C_1 - C_{10} alquinilo, C_3 - C_{10} cicloalquilo, C_3 - C_{10} cicloalquenilo, COR_6 , F , y CF_3 , o, tomados en conjunto, forman $C=O$,

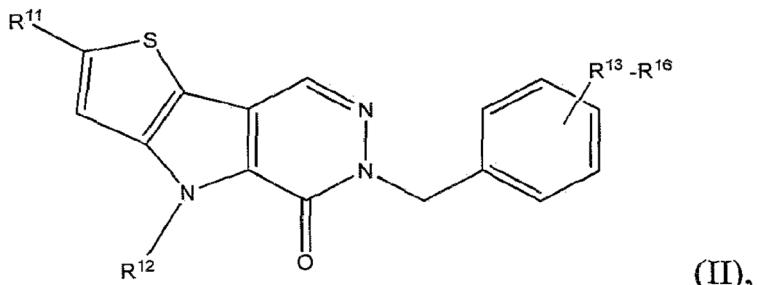
R^5 es H , C_1 - C_{10} alquilo, o F ,

10 R^6 a R^{10} son H , y

10 X es CH o N ,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto de la presente invención se representa por la Fórmula II:



en el que:

15 R^{11} se selecciona del grupo que consiste en H , C_1 - C_{10} alquilo, C_2 - C_{10} alquenilo, C_2 - C_{10} alquinilo, C_3 - C_{10} cicloalquilo, C_3 - C_{10} cicloalquenilo, C_6 - C_{10} arilo, OR^{17} , SR^{17} , SOR^{17} , SO_2R^{17} , $NR^{17}R^{18}$, $NCOR^{17}$, $OCOR^{17}$, $B(OH)_2$, y halógeno,

R^{12} se selecciona del grupo que consiste en C_1 - C_{10} alquilo, C_3 - C_{10} cicloalquilo, $NCOR^{17}$, y SO_2R^{17} ,

20 R^{13} se selecciona del grupo que consiste en C_1 - C_{10} alquilo, C_2 - C_{10} alquenilo, C_2 - C_{10} alquinilo, C_3 - C_{10} cicloalquilo, C_3 - C_{10} cicloalquenilo, C_6 - C_{10} arilo, heteroarilo, OR^{17} , SR^{17} , $NR^{17}R^{18}$, $NCOR^{17}$, $OCOR^{17}$, $SCOR^{17}$, SOR^{17} , SO_2R^{17} , $SO_2NR^{17}R^{18}$, CF_3 , y halógeno, y

R^{17} y R^{18} son independientemente seleccionados del grupo que consiste en H , C_1 - C_{10} alquilo, C_2 - C_{10} alquenilo, C_2 - C_{10} alquinilo, C_3 - C_{10} cicloalquilo, C_3 - C_{10} cicloalquenilo, y C_6 - C_{10} arilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Una persona experimentada en la técnica apreciará que los métodos adecuados para utilizar un compuesto y administrarlo a un humano para el tratamiento de afecciones o estados de enfermedad sensibles a la activación de PKRs mutantes (y/o PKR de tipo salvaje), tales como aquellas enfermedades y afecciones divulgadas aquí, están disponibles. Aunque se puede usar más de una ruta para administrar un compuesto en particular, una ruta particular puede proporcionar una reacción más inmediata y más efectiva que otra ruta. Por consiguiente, los métodos descritos 30 son meramente de ejemplo y de ninguna manera son limitantes.

La dosis administrada a un ser humano de acuerdo con la presente invención debería ser suficiente para afectar la respuesta deseada. Tales respuestas incluyen la reversión o prevención de los malos efectos de las enfermedades

que responden a la activación de PKR mutante (y/o PKR de tipo salvaje) para los cuales se desea el tratamiento o para obtener el beneficio deseado. Una persona experimentada en la técnica reconocerá que la dosificación dependerá de una diversidad de factores, que incluyen la edad, el estado y el peso corporal del ser humano. El tamaño de la dosis también se determinará por la ruta, el momento y la frecuencia de administración, así como la existencia

- de la dosis también se determinará por la ruta, el momento y la necesidad de administración, así como la existencia, naturaleza y alcance de cualquier efecto secundario adverso que pueda acompañar la administración de un compuesto particular y el efecto fisiológico deseado. Una persona experimentada en la técnica apreciará que diversas afecciones o estados de enfermedad pueden requerir un tratamiento prolongado que implica múltiples administraciones.

Un compuesto descrito aquí puede ser un activador de una PKR, por ejemplo, una PKR tipo salvaje (wt) o mutada (por ejemplo, R510Q, R532W, o T384W). Los ejemplos de compuestos se muestran en la Tabla 1. Como se muestra en la Tabla 1, A se refiere a un compuesto que tiene un % de activación a 1 μ M de desde 1 a 100. B se refiere a un compuesto a que tiene un % de activación a 1 μ M de desde 101 a 500. C se refiere a un compuesto que tiene un % de activación a 1 μ M de > 500.

En la Tabla 1, un compuesto descrito aquí también puede tener un AC50 de PKR de tipo salvaje, PKR R532W, PKR T384W, PKR G332S, PKR G364D, PKR G37E y/o PKR R479H. AA se refiere a una AC50 inferior a 100 nM, BB se refiere a una AC50 desde 101 nM a 500 nM y CC se refiere a una AC50 superior a 500 nM.

Los compuestos que no están abarcados por el alcance de las reivindicaciones no forman parte de la presente invención.

Tabla 1

Estructura	% Act. R510 Q	% Act. R532 W	% Act. T384 W	% Act .WT	PKR WT AC5 0 (μ M)	PKR R510 Q AC50 (μ M)	PKR R532 W AC50 (μ M)	PKR T384 W AC50 (μ M)	PKR G332 S AC50 (μ M)	PKR G364 D AC50 (μ M)	PKR G37 E AC5 0 (μ M)	PKR R479 H AC50 (μ M)
	C	B	B	B	AA	AA	AA	AA	AA	AA		AA
	B	B	B	B								
	B	B	B	B		AA	BB	AA	BB	AA	CC	AA
	B	B	B	B	BB	BB	CC	CC	CC	BB		BB
	B	B	B	B	AA	AA	AA	AA	AA	AA		AA

Los compuestos de la invención se pueden preparar mediante cualquier método adecuado, tal como los divulgados en la Solicitud de Patente Internacional WO2010/042867.

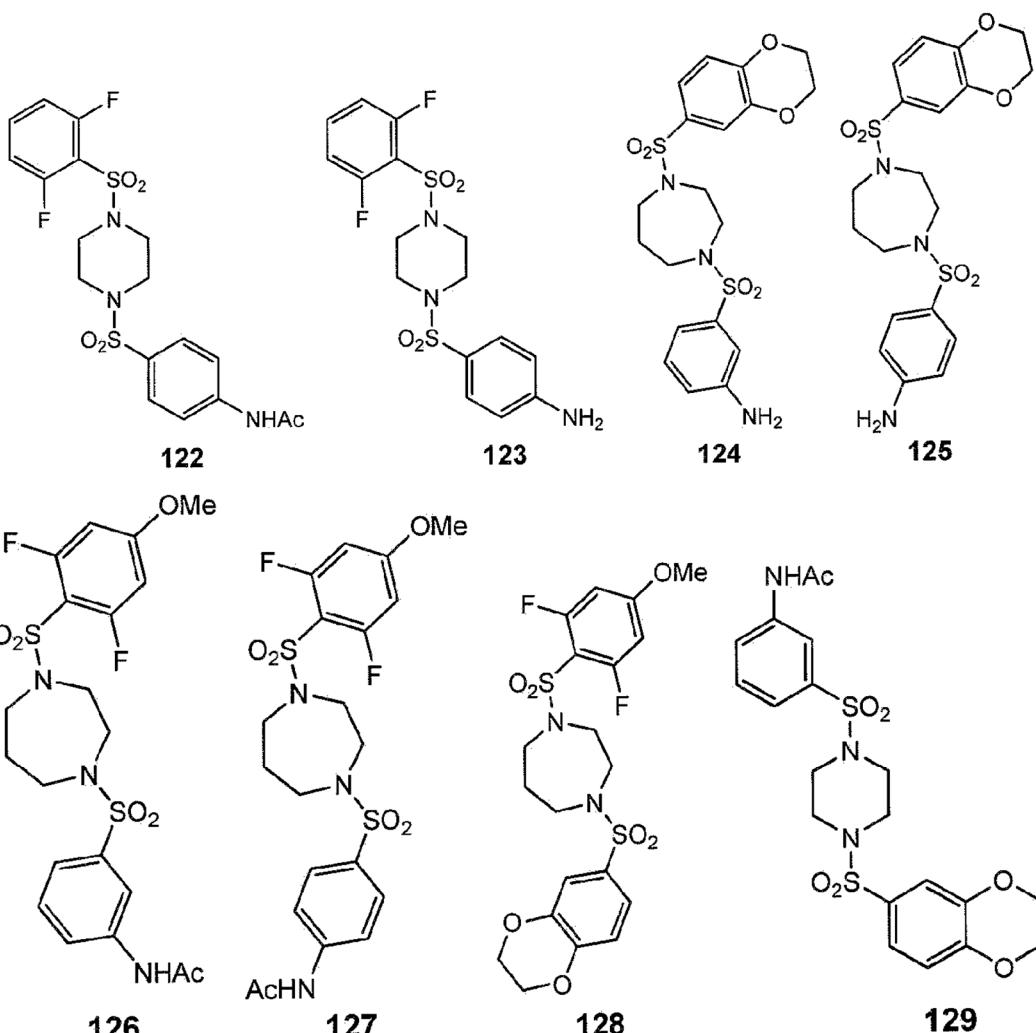
Ejemplos de compuestos son:

- 5 1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)-4-(4-metoxifenilosulfonil)piperazina (1).
- 1,4-bis(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)piperazina (2).
- 1,4-bis(4-metoxifenilosulfonil)piperazina (3).
- 4-(4-(2,3 dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)piperazina-lilsulfonil) benzonitrilo (4).
- 1-(4-clorofenilsulfonil)-4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)piperazina (5).
- 10 1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)-4-(4-fluorofenilosulfonil)piperazina (6).
- 1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)-4-(3-fluorofenilosulfonil)piperazina (7).
- 1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)-4-(2-fluorofenilosulfonil)piperazina (8).
- 1-(2,6-difluorofenilosulfonil)-4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)piperazina (9).
- 1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)-4-(2,4,5-trifluorofenilosulfonil)piperazina (10).

- 1-(2,6-difluoro-4-metoxifenilosulfonil)-4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilsulfonil) piperazina (11).
- 1-(2,S-difluoro-4-propilfenilsulfonilo)-4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6ilsulfonil) piperazina (12).
- 3-(4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)piperazin-1-ilsulfonil)-2,4-difluorofenol (13).
- 1-(2,4-difluorofenilosulfonilo)-4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)piperazina (14).
- 5 1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)-4-(fenilsulfonilo)piperazina (15).
- 1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilsulfonilo)-4-(3)(trifluorometil)fenilosulfonil) piperazina (16).
- 1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)-4-(3-metoxifenilosulfonil)piperazina (17).
- 1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)-4-(piridin-2-ilsulfonil)piperazina (18).
- 2-(4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)piperazina-1-ilsulfonil)piridina L-óxido (19).
- 10 4-(2,6-difluorofenilosulfonil)-1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)piperidina (20).
- 1-(2,6-difluorofenilosulfonil)-4-(4-metoxifenilosulfonil)piperazina (21).
- 1,4-bis(2,6-difluorofenilosulfonil)piperazina (22).
- 1-(2,6-difluorofenilosulfonil)-4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ilsulfonil) piperazina (23).
- 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilsulfonil)-4-(2,6-difluorofenilosulfonil)piperazina (24).
- 15 6-(4-(2,6-difluorofenilosulfonil)piperazin-1-ilsulfonil)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (25).
- 1-(2,6-difluorofenilosulfonil)-4-(naftalen-2-ilsulfonil)piperazina (26).
- 1-(2,6-difluorofenilosulfonil)-4-(2,2-dimetilcroman-6-ilsulfonil)piperazina (27).
- 5-(4-(2,6-difluorofenilosulfonilo)piperazin-1-ilsulfonil)-1-metil-1H-indol (28).
- 5-(4-(2,6-difluorofenilosulfonil)piperazin-1-ilsulfonil)-2-metilbenzo[d]tiazol (29).
- 20 1-(2,6-difluorofenilosulfonil)-4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)piperidina (30).
- 1-(2,6-difluorofenilosulfonil)-4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)-1,4-diazepan (31).
- N-(2-(2,6-difluorofenilosulfonamido)etil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-sulfonamida (32).
- N-(3-(2,6-difluorofenilosulfonamido)propil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-sulfonamida (33).
- N-(4-(2,6-difluorofenilosulfonamido)butil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-sulfonamida (34).
- 25 N-(5-(2,6-difluorofenilosulfonamido)pentil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-sulfonamida (35).
- N-(6-(2,6-difluorofenilosulfonamido)hexil)-2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxina-6-sulfonamida (36).
- N-<trans>-4-(2,6-difluorofenilosulfonamido)ciC10hexil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-sulfonamida (37).
- N-< cis>-4-(2,6-difluorofenilosulfonamido)ciC10hexil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-sulfonamida (38).
- N-(1-(2,6-difluorofenilosulfonil)piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-sulfonamida (39).
- 30 N-(1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)piperidin-4-il)-2,6-difluorobencenosulfonamida (40).
- N-(1-(2,6-difluorofenilosulfonil)pirrolidin-3-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4)dioxina-6-sulfonamida (41).
- N-(1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4)dioxin-6-ilsulfonil)pirrolidin-3-il)-2,6-difluorobencenosulfonamida (42).
- N-((1-(2,6-difluorofenilosulfonil)acetidin-3-il)metil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4)dioxina-6-sulfonamida (43).
- N-((1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4)dioxin-6-ilsulfonil)acetidin-3-il)metil)-2,6-difluorobencenosulfonamida (44).
- 35 (S)-4-(2,6-difluorofenilosulfonil)-1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4)dioxin-6-ilsulfonil)-2-metilpiperazina (45).
- (R)-4-(2,6-difluorofenilosulfonil)-1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4)dioxin-6-ilsulfonil)-2-metilpiperazina (46).
- (S)-1-(2,6-difluorofenilosulfonil)-4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4)dioxin-6-ilsulfonil)-2-metilpiperazina (48).

- (R)-1-(2,6-difluorofenilosulfonil)-4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)-2-metilpiperazina (47).
- 4-(2,6-difluorofenilosulfonil)-1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)piperazina-2-ona (49).
- 1-(2,6-difluorofenilosulfonil)-4-(2,3-dihidrobenzo(b)(1,4)dioxin-6-2-Bromo-4-metil-6-[(2-fluorofenil)metil]-4H-tieno[3,2-b]pirrol[3,2-d]piridazinona (65).
- 5 2,4-Metil-6-[(2-fluorofenil)metil]-4H-tieno[3,2-b]pirrol[3,2-d]piridazinona (66).
- 2-Vinil-4-metil-6-[(2-fluorofenil)metil]-4H-tieno[3,2-b]pirrol[3,2d]piridazinona (67).
- 2-Etil-4-metil-6-[(2-fluorofenil)metil]-4H-tieno[3,2-b]pirrol[3,2d]piridazinona (68).
- 2-Isopropil-4-metil-6-[(2-fluorofenil)metil]-4H-tieno[3,2-b]pirrol[3,2-d]piridazinona (69).
- 4-Metil-6-[(2-fluorofenil)metil]-4H-tieno[3,2-b]pirrol[3,2-d]piridazinona (70).
- 10 2-Metoxi-4-metil-6-[(2-fluorofenil)metil]-4H-tieno[3,2-b]pirrol[3,2-d]pridazinona (71).
- 2-Metiltio-4-metil-6-[(2-fluorofenil)metil]-4H-tieno[3,2-b]pirrol[3,2-d]piridazinona (72).
- 2-Metilsulfinil-4-metil-6-[(2-fluorofenil)metil]-4H-tieno[3,2-b]pirrol[3,2-d]piridazinona (73) y 2-Metilsulfonilo-4-metil-6-[(2fluorofenil)metil]-4H-tieno[3,2-b]pirrol[3,2-d]piridazinona (74).
- 6-formil-2-nitro-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxilato de etilo (77).
- 15 2-Nitro-4-metil-6-[(2-fluorofenil)metil]-4H-tieno[3,2-b]pirrol[3,2-d]piridazinona (80).
- 2-Acetilamido-4-metil-6-[(2-fluorofenil)metil]-4H-tieno[3,2-b]pirrol[3,2-d]-piridazinona (81).
- 2-Ciano-4-metil-6-[(2-fluorofenil)metil]-4H-tieno[3,2-b]pirrol[3,2d]piridazinona (82).
- Metil4-metil-6-[(2-fluorofenil)metil]-4H-tieno[3,2-b]pirrol[3,2-d]piridazinona-2-carboxilato (83).
- 2-Formil-4-metil-6-[(2-fluorofenil)metil]-4H-tieno[3,2-b]pirrol[3,2-d]piridazinona (84).
- 20 2-Hidroxilmetyl-4-metil-6-[(2-fluorofenil)metil]-4H-tieno[3,2-b]pirrol [3,2-d]piridazinona (85).
- 4-Metil-6-[(2-fluorofenil)metil]-4H-tieno[3,2-b]pirrol[3,2-d]piridazinona, ácido 2-ilborónico (86).
- 2-Acetil-4-metil-6-[(2-fluorofenil)metil]-4H-tieno[3,2-b]pirrol[3,2d]piridazinona (87).
- 2-(2-hidroxilpropil)-4-metil-6-[(2-fluorofenil)metil]-4H-tieno[3,2-b]pirrol-[3,2-d]piridazinona (88).
- 2-Metil-6-[(2-fluorofenil)metil]-4H-tieno[3,2-b]pirrol[3,2-d]piridazinona (89).
- 25 2-Metil-4-etil-6-[(2-fluorofenil)metil]-4H-tieno[3,2-b]pirrol[3,2-d]piridazinona (90).
- 2-Metil-4-isopropil-6-[(2-fluorofenil)metil]-4H-tieno[3,2-b]pirrol[3,2-d]piridazinona (91).
- 2,4,8-Metil-6-[(2-fluorofenil)metil]-4H-tieno[3,2-b]pirrol[3,2d]piridazinona (92).
- 4-Metil-4H-tieno[3,2-b]pirrol[3,2-d]pirimidinona (99).
- 4-Metil-6-[(2-fluorofenil)metil]-4H-tieno[3,2-b]pirrol[3,2-d]pirimidinona (100).
- 30 2,4-Metil-6-[(2-fluorofenil)metil]-4H-tieno[3,2-b]pirrol[3,2-d]piridazinona (101).
- 2,4-Metil-6-pentil-4H-tieno[3,2-b]pirrol[3,2-d]piridazinona (102).
- 2,4-Metil-6-fenilometil-4H-tieno[3,2-b]pirrol[3,2-d]piridazinona (103).
- 2,4-Metil-6-[3-fluorofenil)metil]-4H-tieno[3,2-b]pirrol[3,2-d]piridazinona (104).
- 2,4-Metil-6-[(4-fluorofenil)metil]-4H-tieno[3,2-b]pirrol[3,2-d]piridazinona (105).
- 35 2,4-Metil-6-[(2-clorofenil)metil]-4H-tieno[3,2-b]pirrol[3,2-d]piridazinona (106).
- 2,4-Metil-6-[(3-clorofenil)metil]-4H-tieno[3,2-b]pirrol[3,2-d]piridazinona (107).
- 2,4-Metil-6-[(4-clorofenil)metil]-4H-tieno[3,2-b]pirrol[3,2-d]piridazinona (108).

- 2,4-Metil-6-[(4-metilfenil)metil]-4H-tieno[3,2-b]pirrol[3,2-d]piridazinona (109).
- 2,4-Metil-6-[(4-trifluorometilfenil)metil]-4H-tieno[3,2-b]pirrol[3,2-d]piridazinona (110).
- 2,4-Metil-6-[(4-metoxifenil)metil]-4H-tieno[3,2-b]pirrol[3,2-d]piridazinona (111).
- 2,4-Metil-6-[(2,4-difluorofenil)metil]-4H-tieno[3,2-b]pirrol[3,2-d]piridazinona (112).
- 5 2,4-Metil-6-[(2,6-difluorofenil)metil]-4H-tieno[3,2-b]pirrol[3,2-d]piridazinona (113).
- 2,4-Metil-6-[(2,3-difluorofenil)metil]-4H-tieno[3,2-b]pirrol[3,2-d]piridazinona (114).
- 2,4-Metil-6-[(2-cloro-6-fluorofenil)metil]-4H-tieno[3,2-b]pirrol[3,2d]piridazinona (115).
- 2,4-Metil-6-[(2,3,4-trifluorofenil)metil]-4H-tieno[3,2-b]pirrol[3,2-d]piridazinona (116).
- 2,4-Metil-6-[(2,3,5,6-tetrafluorofenil)metil]-4H-tieno[3,2-b]pirrol[3,2-d]piridazinona (117).
- 10 2,4-Metil-6-[(3-metil-2-fluorofenil)metil]-4H-tieno[3,2-b]pirrol[3,2-d]piridazinona (118).
- 2,4-Metil-6-[(4-metil-2,3-fluorofenil)metil]-4H-tieno[3,2-b]pirrol[3,2-d]piridazinona (119).
- 2,4-Metil-6-[(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)metil]-4H-tieno[3,2-b]pirrol[3,2-d]piridazinona (120).
- 2,4-Metil-6-[(3-fluoro-4-metoxifenil)metil]-4H-tieno[3,2-b]pirrol[3,2-d]piridazinona (121).



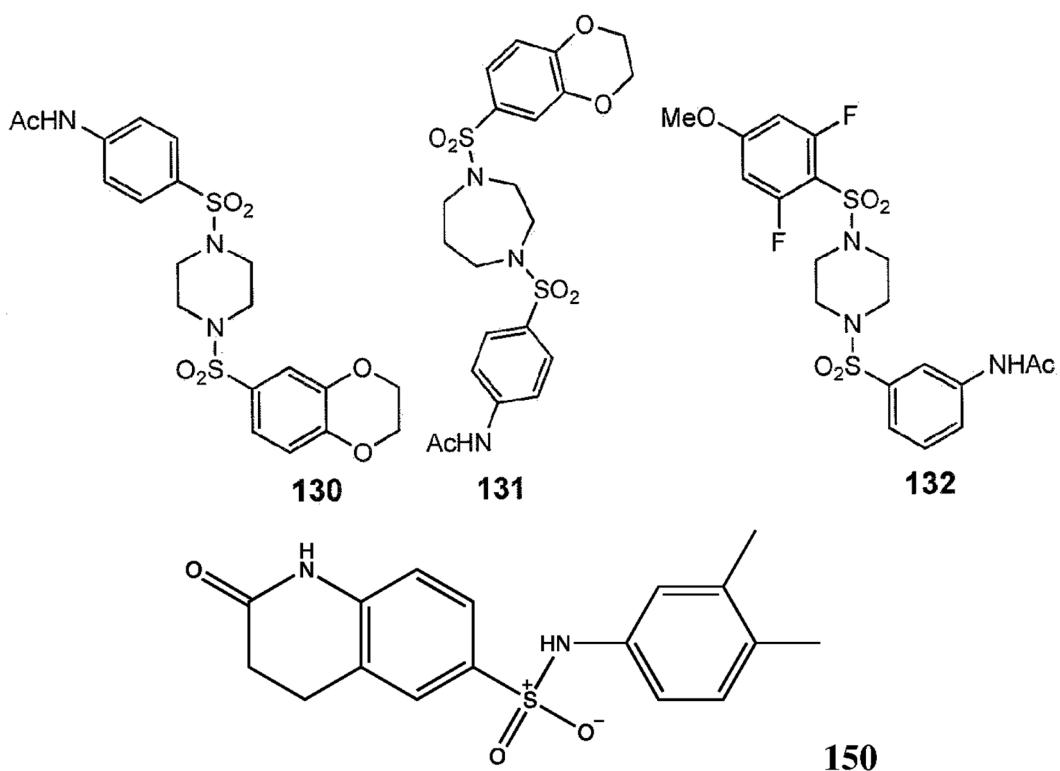


Tabla 1 (compuestos de referencia)

Compuesto No.	X	R ¹	R ²
133	N	m-acetilaminofenilo	2,6-difluoro-4-metoxifenilo
134	N	m-aminofenilo	2,6-difluoro-4-metoxifenilo
135	N	m-aminofenilo	6-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4]dioxinilo)
136	N	m-(etilamino)fenilo	6-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4]dioxinilo)
137	N	m-aminofenilo	2,6-difluorofenilo
138	N	m-(N,N-dimetilamino)fenilo	6-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4]dioxinilo)
139	N	p-aminofenilo	2,6-difluoro-4-metoxifenilo

140	N	m-hidroxifenilo	2,6-difluorofenilo
141*	N	m-aminofenilo	2,6-difluoro-4-metoxifenilo
142	N	m-(metilamino)fenilo	6-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4]dioxinilo)
143*	N	p-aminofenilo	2,6-difluoro-4-metoxifenilo
144	N	2,6-difluoro-4-metoxifenilo	2-tiofenilo
145	N	2,6-difluoro-4-metoxifenilo	2-furanilo
146	N	2-amino-4-piridil	6-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4]dioxinilo)
151	N	p-aminofenilo	6-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4]dioxinilo)

* n=2; otros n=1, R³-R¹⁰=H.

Tabla 2

 fórmula (II)																
en la que R ¹⁴ -R ¹⁶ = H																
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Compuesto No.</th> <th style="text-align: center;">R¹¹</th> <th style="text-align: center;">R¹²</th> <th style="text-align: center;">R¹³</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">147</td> <td style="text-align: center;">Me</td> <td style="text-align: center;">Me</td> <td style="text-align: center;">6-fluoro</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">148</td> <td style="text-align: center;">S(O)Me</td> <td style="text-align: center;">Me</td> <td style="text-align: center;">3-metoxi</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">149</td> <td style="text-align: center;">S(O)Me</td> <td style="text-align: center;">Me</td> <td style="text-align: center;">3-amino</td> </tr> </tbody> </table>	Compuesto No.	R ¹¹	R ¹²	R ¹³	147	Me	Me	6-fluoro	148	S(O)Me	Me	3-metoxi	149	S(O)Me	Me	3-amino
Compuesto No.	R ¹¹	R ¹²	R ¹³													
147	Me	Me	6-fluoro													
148	S(O)Me	Me	3-metoxi													
149	S(O)Me	Me	3-amino													

5 Ejemplo 1 Ensayo de mutantes de PKR

Procedimiento:

- PKR o la solución de enzima mutante de PKR se diluyó en regulador de ensayo.
- Primero se añadieron 2 µL del compuesto de ensayo en los pozos, y luego se añadieron 180 µL de la mezcla de reacción.
- 10 • La mezcla de reacciones con el compuesto de prueba se ensambló excepto por ADP, y las placas se almacenaron durante 60 minutos a temperatura ambiente.
- Se añadieron 20 µL de ADP para iniciar la reacción a temperatura ambiente y se midió el progreso de la reacción como cambios en la absorbancia a una longitud de onda de 340 nm a temperatura ambiente.

Preparación del compuesto de prueba:

- El compuesto madre de prueba se hizo a una concentración de 100x en 100% de DMSO (10 mM)
 - Se realizaron 1 a 3 diluciones para 11 puntos (es decir, 50 µl de la primera concentración añadida a 100 µl de DMSO al 100% para producir 3,33 mM, 50 µl de esto añadido a 100 µl de DMSO para obtener 1,11 mM, y así sucesivamente)
- 5 • La dilución de 1 a 100 en el ensayo (2 µl en 200 µl) produjo una concentración inicial de 100 µM, disminuyendo 3 veces para 11 puntos.

Regulador de ensayo: KCl 100 mM, Tris 7,5 50 mM, MgCl₂ 5 mM, DTT 1 mM, BSA al 0,03%.

Mezcla de reacción: enzima PKR mutante: 80-400 ng/pozo; ADP: 0,22-1,65 mM; PEP: 0,1-0,5 mM; NADH: 180 µM; LDH: 0,5 unidades (Sigma # 59023); DTT: 1 mM; BSA: 0,03%.

- 10 Se probó un compuesto a modo de ejemplo para que sea un activador de PKR de tipo salvaje, PKRR532W, PKRR479H y PKRG332S con un AC50 inferior a 100 nM frente a cada enzima de tipo salvaje/mutante.

Ejemplo 2. Ensayo de activación de porcentaje de punto único de PKR WT

Un compuesto descrito aquí se diluyó con DMSO y se probó a una concentración de 1 µM. La enzima se diluyó en regulador 1X: (KCl 100 mM, Tris 7,5 50 mM, MgCl₂ 5 mM, DTT 1 mM, BSA al 0,03%). Se añadieron primero 2 µl de

- 15 solución de compuesto en los pozos, y luego se añadieron 180 µl de solución de enzima. Los ensayos se ensamblaron a excepción de ADP, y las placas se almacenaron durante 60 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron 20 µl de ADP para iniciar el ensayo y la producción del ensayo se evaluó usando OD340 en SpectraMax. El ensayo se realizó a temperatura ambiente.

Concentración final: PKR wt (100 ng/pozo), Tris pH 7,5 (50 mM), KCl (100 mM), MgCl₂ (5 mM), ADP (0,48 mM), PEP (0,15 mM), NADH (180 µM), LDH (0,5 unidades, Sigma 59023), DTT (1 mM) y BSA (0,03%).

Ejemplo 3. Ensayo de activación de porcentaje de punto único PKR R510Q

Un compuesto descrito aquí se diluyó con DMSO y se probó a una concentración de 1 µM. La enzima se diluyó en regulador 1X: (KCl 100 mM, Tris 7,5 50 mM, MgCl₂ 5 mM, DTT 1 mM, BSA al 0,03%). Se añadieron primero 2 µl de

- 25 solución de compuesto en los pozos, y luego se añadieron 180 µl de solución de enzima. Los ensayos se ensamblaron a excepción de ADP, y las placas se almacenaron durante 60 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron 20 µl de ADP para iniciar el ensayo y la producción del ensayo se evaluó usando OD340 en SpectraMax. El ensayo se realizó a temperatura ambiente.

Concentración final: PKR R510Q (40 ng/pozo), Tris pH 7,5 (50 mM), KCl (100 mM), MgCl₂ (5 mM), ADP (0,2 mM), PEP (0,11 mM), NADH (180 µM), LDH (0,5 unidades, Sigma 59023), DTT (1 mM) y BSA (0,03%).

- 30 **Ejemplo 4.** Ensayo de activación de porcentaje de punto único PKR R532W

Un compuesto descrito aquí se diluyó con DMSO y se probó a una concentración de 1 µM. La enzima se diluyó en regulador 1X: (KCl 100 mM, Tris 7,5 50 mM, MgCl₂ 5 mM, DTT 1 mM, BSA al 0,03%). Se añadieron primero 2 µl de

- 35 solución de compuesto en los pozos, y luego se añadieron 180 µl de solución de enzima. Los ensayos se ensamblaron a excepción de ADP, y las placas se almacenaron durante 60 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron 20 µl de ADP para iniciar el ensayo y la producción del ensayo se evaluó usando OD340 en SpectraMax. El ensayo se realizó a temperatura ambiente.

Concentración final: PKR R532W (100 ng/pozo), Tris pH 7,5 (50 mM), KCl (100 mM), MgCl₂ (5 mM), ADP (0,36 mM), PEP (0,1 mM), NADH (180 µM), LDH (0,5 unidades, Sigma 59023), DTT (1 mM) y BSA (0,03%).

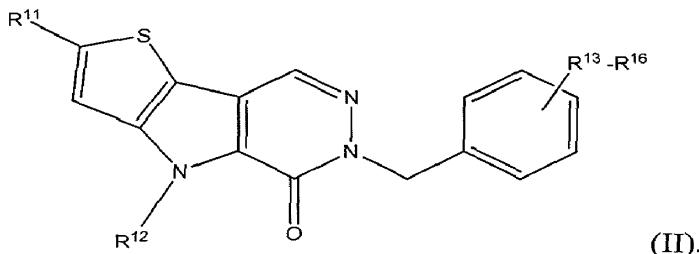
Ejemplo 5. Ensayo de activación de porcentaje de punto único PKR T384W

- 40 Un compuesto descrito aquí se diluyó con DMSO y se probó a una concentración de 1 µM. La enzima se diluyó en regulador 1X: (KCl 100 mM, Tris 7,5 50 mM, MgCl₂ 5 mM, DTT 1 mM, BSA al 0,03%). Se añadieron primero 2 µl de solución de compuesto a los pozos, y luego se añadieron 180 µl de solución de enzima. Los ensayos se ensamblaron a excepción de ADP, y las placas se almacenaron durante 60 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron 20 µl de ADP para iniciar el ensayo y el resultado del ensayo se evaluó usando OD340 en SpectraMax. El ensayo se realizó a temperatura ambiente.

Concentración final: PKR T384W soluble (300 ng/pozo), Tris pH 7,5 (50 mM), KCl (100 mM), MgCl₂ (5 mM), ADP (0,08 mM), PEP (0,23 mM), NADH (180 µM), LDH (0,5 unidades, Sigma 59023), DTT (1 mM) y BSA (0,03%).

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un compuesto de fórmula (II) para uso en el tratamiento de la anemia de células falciformes que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de (1) un compuesto de fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o (2) una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable en el que:



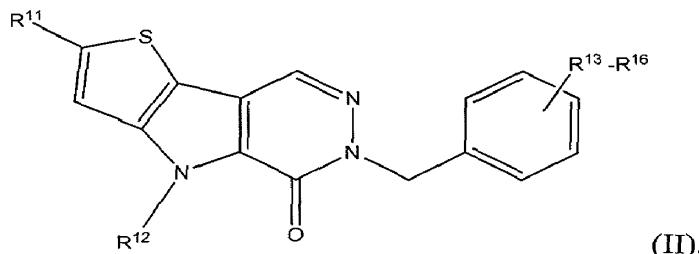
10 R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en H, C₁-C₁₀ alquilo, C₂-C₁₀ alquenilo, C₂-C₁₀ alquinilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, C₃-C₁₀ cicloalquenilo, C₆-C₁₀ arilo, OR¹⁷, SR¹⁷, SOR¹⁷, SO₂R¹⁷, NR¹⁷R¹⁸, NCOR¹⁷, SCOR¹⁷, COR¹⁷, OCOR¹⁷, B(OH)₂, NO₂, NHCOR¹⁷, CN, CHO, hidroxilo C₁-C₁₀ alquilo, y halógeno,

R¹² se selecciona del grupo que consiste en H, C₁-C₂ alquilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, NCOR¹⁴, y SO₂R¹⁴,

R¹³ a R¹⁶ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, C₁-C₁₀ alquilo, halo C₁-C₁₀ alquilo, C₂-C₁₀ alquenilo, C₂-C₁₀ alquinilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, C₃-C₁₀ cicloalquenilo, C₆-C₁₀ arilo, heteroarilo, OR¹⁷, SR¹⁷, NR¹⁷R¹⁸, NCOR¹⁷, OCOR¹⁷, SCOR¹⁷, SOR¹⁷, SO₂R¹⁷, SO₂NR¹⁷R¹⁸, CF₃, y halógeno, y

15 R¹⁷ y R¹⁸ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, C₁-C₁₀ alquilo, C₂-C₁₀ alquenilo, C₂-C₁₀ alquinilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, C₃-C₁₀ cicloalquenilo, y C₆-C₁₀ arilo.

20 2. Un compuesto de fórmula (II) para uso en el tratamiento de talasemia que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de (1) un compuesto de fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o (2) una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable en el que:



R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en H, C₁-C₁₀ alquilo, C₂-C₁₀ alquenilo, C₂-C₁₀ alquinilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, C₃-C₁₀ cicloalquenilo, C₆-C₁₀ arilo, OR¹⁷, SR¹⁷, SOR¹⁷, SO₂R¹⁷, NR¹⁷R¹⁸, NCOR¹⁷, SCOR¹⁷, COR¹⁷, OCOR¹⁷, B(OH)₂, NO₂, NHCOR¹⁷, CN, CHO, hidroxilo C₁-C₁₀ alquilo, y halógeno,

25 R¹² se selecciona del grupo que consiste en H, C₁-C₂ alquilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, NCOR¹⁴, y SO₂R¹⁴,

R¹³ a R¹⁶ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, C₁-C₁₀ alquilo, halo C₁-C₁₀ alquilo, C₂-C₁₀ alquenilo, C₂-C₁₀ alquinilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, C₃-C₁₀ cicloalquenilo, C₆-C₁₀ arilo, heteroarilo, OR¹⁷, SR¹⁷, NR¹⁷R¹⁸, NCOR¹⁷, OCOR¹⁷, SCOR¹⁷, SOR¹⁷, SO₂R¹⁷, SO₂NR¹⁷R¹⁸, CF₃, y halógeno, y

30 R¹⁷ y R¹⁸ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, C₁-C₁₀ alquilo, C₂-C₁₀ alquenilo, C₂-C₁₀ alquinilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, C₃-C₁₀ cicloalquenilo, y C₆-C₁₀ arilo.

3. El compuesto para uso de la reivindicación 2, en el que la talasemia es beta-talasemia.

4. El compuesto para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, etilo, isopropilo, OCH₃, SCH₃, S(O)CH₃, NO₂, NHCOCH₃, CN, COOCH₃, CHO, CH₂OH, B(OH)₂, y CH(OH)CH₃,

35 R¹² es metilo, R¹³ es 2-fluoro o cloro, y R¹⁴ a R¹⁶ son H.

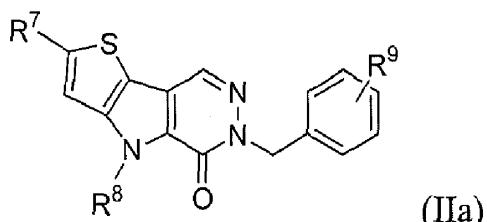
5. El compuesto para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en el que

R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en H, C₁-C₁₀ alquilo, OR¹⁷, SR¹⁷, SOR¹⁷, COR¹⁷, OCOR¹⁷, B(OH)₂, NO₂, NHCOR¹⁷, CN, CHO, hidroxi C₁-C₁₀ alquilo, y halógeno;

R¹² es H o C₁-C₂ alquilo; y

R¹³ a R¹⁶ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, metilo, CF₃, metoxi, y halógeno.

- 5 6. El compuesto para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el compuesto está representado por la fórmula (IIa) en la que:



R⁷ se selecciona del grupo que consiste en H, C₁-C₁₀ alquilo, C₂-C₁₀ alquenilo, C₂-C₁₀ alquinilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, C₃-C₁₀ cicloalquenilo, C₆-C₁₀ arilo, OR¹⁰, SR¹⁰, SOR¹⁰, SO₂R¹⁰, NR¹⁰R¹¹, NCOR¹⁰, SCOR¹⁰, OCOR¹⁰, B(OH)₂, y halógeno,

- 10 R⁸ se selecciona del grupo que consiste en C₁-C₁₀ alquilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, NCOR¹⁰, y SO₂R¹⁰,

R⁹ se selecciona del grupo que consiste en C₁-C₁₀ alquilo, C₂-C₁₀ alquenilo, C₂-C₁₀ alquinilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, C₃-C₁₀ cicloalquenilo, C₆-C₁₀ arilo, heteroarilo, OR¹⁰, SR¹⁰, NR¹⁰R¹¹, NCOR¹⁰, OCOR¹⁰, SCOR¹⁰, SOR¹⁰, SO₂R¹⁰, SO₂NR¹⁰R¹¹, CF₃, y halógeno, y

- 15 R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, C₁-C₁₀ alquilo, C₂-C₁₀ alquenilo, C₂-C₁₀ alquinilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, C₃-C₁₀ cicloalquenilo, y C₆-C₁₀ arilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición de que cuando R⁷ sea metilo y R⁸ sea metilo o alilo, R⁹ no es metoxi o fluoro.

7. El compuesto para uso de la reivindicación 6, en el que

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en H, C₁-C₁₀ alquilo, OR¹⁰, SR¹⁰, SOR¹⁰, SO₂R¹⁰, NR¹⁰R¹¹, NCOR¹⁰, SCOR¹⁰, OCOR¹⁰, B(OH)₂, y halógeno; R⁸ se selecciona del grupo que consiste en C₁-C₁₀ alquilo, NCOR¹⁰, y SO₂R¹⁰;

- 20 R⁹ se selecciona del grupo que consiste en C₁-C₁₀ alquilo, OR¹⁰, SR¹⁰, NR¹⁰R¹¹, NCOR¹⁰, OCOR¹⁰, SCOR¹⁰, SOR¹⁰, SO₂R¹⁰, SO₂NR¹⁰R¹¹, CF₃, y halógeno; y

R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y C₁-C₁₀ alquilo.

8. El compuesto para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable se selecciona de:

25

