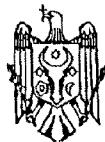




MD/EP 3448859 T2 2020.03.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3448859 (13) T2

(51) Int. Cl.: C07D 487/04 (2006.01.01)
A61K 31/407 (2006.01.01)
C07D 519/00 (2006.01.01)
A61P 7/00 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

<p>(21) Numărul de depozit: e 2019 0287</p> <p>(22) Data de depozit: 2018.03.20</p> <p>(96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 18716455.3, 2018.03.20</p> <p>(97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3448859, 2019.07.10</p> <p>(31) Numărul cererii prioritare: 201762473751 P</p> <p>(32) Data de depozit a cererii prioritare: 2017.03.20</p> <p>(33) Țara cererii prioritare: US</p>	<p>(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 03/2020, 2020.03.31</p> <p>(80) Data publicării mențiunii eliberării de către OEB: EPB nr. 28/2019, 2019.07.10</p> <p>(82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 09/2019, 2019.09.30</p>
<p>(71) Solicitant: Forma Therapeutics, Inc., US</p> <p>(72) Inventatori: ERICSSON Anna, US; GREEN Neal, US; GUSTAFSON Gary, US; HAN Bingsong, US; LANCIA JR. David R., US; MITCHELL Lorna, US; RICHARD David, US; SHELEKHIN Tatiana, US; SMITH Chase C., US; WANG Zhongguo, US; ZHENG Xiaozhang, US</p> <p>(73) Titular: Forma Therapeutics, Inc., US</p> <p>(74) Mandatar autorizat: PARASCA Dumitru</p>	

(54) Compoziții de pirololpirol în calitate de activatori ai piruvatkinazei (PKR)

(57) Rezumat:

1
Dezvăluirea se referă la modularea piruvat kinazei și furnizează noi compuși chimici utili ca activatori ai piruvat kinazei PKR, precum și diferite utilizări ale acestor compuși. Compușii care activează PKR sunt utili în tratamentul bolilor și tulburărilor

2
asociate cu PKR și/sau PKM2, cum sunt deficiența de piruvat kinază (PKD), siclemia (SCD) și talasemia.

Revendicări: 13

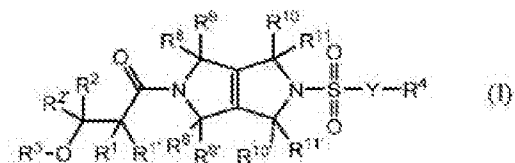
Figuri: 1

MD/EP 3448859 T2 2020.03.31

(54) Pyrrolopyrrole compositions as pyruvate kinase (PKR) activators**(57) Abstract:**

1

The disclosure relates to modulating pyruvate kinase and provides novel chemical compounds of formula (I)



2

useful as activators of PKR, as well as various uses of these compounds. PKR activating compounds are useful in the treatment of diseases and disorders associated with PKR and/or PKM2, such as pyruvate kinase deficiency (PKD), sickle cell disease (SCD), and thalassemia.

Claims: 13

Fig.: 1

Descriere:**(Descrierea se publică în redacția solicitantului)****REFERINȚĂ ÎNCRUCIȘATĂ LA CERERI ÎNRUDITE**

5

Prezenta cerere de brevet revendică prioritatea la Cererea de brevet provizorie S.U.A. nr. 62/473751, depusă pe 20 Martie, 2017.

DOMENIUL TEHNIC

10

Prezenta divulgare este direcționată spre modularea piruvat kinazei, incluzând noi compuși utili ca activatori ai PKR.

FUNDAL

15

Piruvat Kinaza (PK) transformă fosfoenolpiruvatul (PEP) și difosfatul de adenzină (ADP) în piruvat și respectiv adenzin trifosfat (ATP), care este etapa finală în glicoliză. La oameni, sunt exprimate patru izoforme PK de către două gene structurale. Gena *PKLR* codifică izoforme PKR și PKL specifice țesutului, exprimate în celule eritroide și respectiv în ficat. Gena *PKM* codifică pentru izoforme PKM1, exprimate în creier și mușchi scheletici, și PKM2 (piruvat kinază de tip M2), exprimată în țesuturi fetale și în majoritate adulte, cu excepția celulelor eritroide (Takenaka et al, Eur J Biochem 1991, 198:101).

20

Mutațiile în gena *PKLR* pot conduce la deficit de piruvat kinază (PKD), o boală autozomală recesivă, care este cel mai frecvent defect enzimatic al căii glicolitice în eritrocite. Peste 200 de mutații diferite au fost identificate pe gena *PKLR* structurală (Bianchi et al, Blood Cells Mol Dis 2000, 26:47). În general, majoritatea pacienților PKD sunt heterozigoți cu două alele mutante diferite, dar au fost de asemenea descrise mutații homozigote (Diez et al. Blood 2005, 106:1851). Simptomele clinice ale PKD variază considerabil de la anemie ușoară la anemie severă. Mutațiile pot reduce activitatea enzimatică a PK sau scade stabilitatea proteinei PK. Manifestările patologice sunt observate de obicei când activitatea enzimei scade mai jos de 25% din activitatea normală a PK, și boala severă a fost asociată cu un grad ridicat de reticulocitoză (Miwa et al, Am J Hematol 51:122). Deși incidența globală a PKD este necunoscută, a fost estimată la 51 cazuri pe milion în America de Nord (Beutler et al, Blood 2000, 95:3585).

25

30

În prezent, nu există tratament definitiv pentru PKD severă (Cazzola, Haematologica 2005, 90:1). Deși splenectomia poate fi utilă clinic la pacienții cu boală severă, în unele cazuri, este necesar transplant hematopoietic alogen (Tanphaichitr et al, Bone Marrow Transplant 2000, 26:689). La acești pacienți, terapia genică cu celule stem hematopoietice (HSC) poate fi un tratament bun și mai eficient. Strategiile de terapie genică pentru PKD au fost abordate în modele animale, demonstrând că introducerea versiunii corecte a genei *PKLR* umane în celulele stem hematopoietice, folosind vectori retrovirali, atenuază boala (Meza et al, Hum Gene Ther 2007, 18:502). Deși transplantul de măduvă osoasă (BMT) sau strategiile de terapie genică ar fi tratamente definitive ale bolii, efecte adverse importante sunt asociate ambelor abordări (Aiuti et al, Gene Ther 2007, 14:1555).

35

40

Rămâne o nevoie de strategii pentru a îmbunătăți tratamentul bolilor care au legătură cu PKR, cum ar fi PKD, incluzând descoperirea/dezvoltarea de molecule mici care activează PKR. PKR există în ambele stări, dimerică și tetramerică, dar funcționează cel mai eficient ca tetramer. S-a dovedit că moleculele mici sunt capabile de schimbarea echilibrului PKR la forma tetramerică (cea mai activă), oferind un raționament mecanicist pentru utilizarea lor ca terapie pentru anemie hemolitică asociată cu PKD. Astfel, există o nevoie de compuși care activează PKR, utili pentru tratarea bolilor și tulburărilor asociate cu modularea PKR și/sau PKM2.

45

50

REZUMAT

55

În acest document sunt divulgați compuși care activează PKR. Compușii care activează PKR divulgați în acest document pot crește activitatea enzimelor PK de tip sălbatic și mutant în teste biochimice divulgate în acest document (de ex., Exemplul 47). Datele de la Compușii care activează PKR în acest document ilustrează potențialul acestor compuși de a restabili activitatea căii glicolitice la pacienții cu deficit de PK, cu scopul de a oferi beneficii clinice. Compușii divulgați în acest document sunt utili în tratamentul bolilor sau tulburărilor asociate cu funcționarea piruvat kinazei. De exemplu, Compușii care activează PKR divulgați pot fi utili în

60

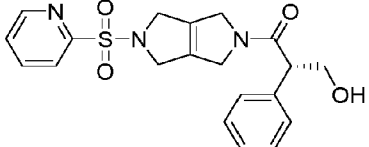
tratamentul bolilor, incluzând dar nu limitat la, PKD, boala celulelor seceră (SCD) (de exemplu, anemie cu celule în seceră), și talasemie (de exemplu, beta-talasemie). În alte realizări, compușii pot fi utili în tratamentul altor indicații legate de modularea piruvat kinazei.

Realizările a prezentei invenții sunt stabilite în revendicările anexate.

5

Intr-un aspect, invenția furnizează un compus selectat dintre:

Exemplu	Structură	Denumire
1		(S)-1-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă
3		(R)-1-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)propan-1-onă
26		(2S,3R și 2R,3S)-1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilbutan-1-onă
27		(2R,3R și 2S,3S)-1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilbutan-1-onă
29		(S)-1-(5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă
31		(S)-1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă
37		1-(5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-onă
41		(S)-1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)propan-1-onă
48		1-(5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă
49		1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă

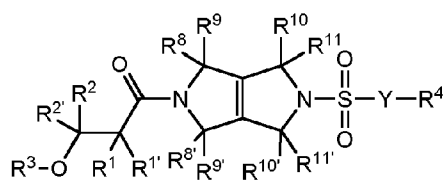
Exemplu	Structură	Denumire
51		(2S)-3-hidroxi-2-fenil-1-[5-(piridin-2-sulfonyl)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirololo[3,4-c]pirol-2-il]propan-1-onă

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Intr-un alt aspect, invenția furnizează o compoziție farmaceutică, cuprinzând un compus al invenției selectat din grupul constând din exemplele 1, 3, 26, 27, 29, 31, 37, 41, 48, 49, și 51 definit în tabelul de mai sus sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și un purtător acceptabil farmaceutic.

Un aspect din prezenta divulgare se referă la compuși cu Formula I (de exemplu, compuși cu Formula (I) identificați drept Compuși care activează PKR utilizând Protocolul de Analiză a Luminiscentei din Exemplul 47):

10



(I),

și săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, in care:

15

Y este o legătură, $-(CR^5R^5)_n-$, $-NR^5(CR^5R^5)_n-$, sau $-O-$;

fiecare R^1 , R^1 , R^2 , și R^2 este in mod independent $-H$, $-alchil(C_1-C_6)$, $-alchenil(C_2-C_6)$, $-alchinil(C_2-C_6)$, $-cicloalchil(C_3-C_8)$, $-cicloalchenil(C_4-C_8)$, heterociclil, aril, heteroaril, halogen, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^5$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^5$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)R^5$, $-C(O)R^5$, sau $-C(O)OR^5$, in care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, cicloalchenil, heterociclil, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^5$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^5$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)R^5$, $-C(O)R^5$, și $-C(O)OR^5$;

20

sau R^1 și R^1 , sau R^2 și R^2 , împreună cu atomul la care ei sunt atașați, pot să se combine pentru a forma un inel $-cicloalchil(C_3-C_8)$, heterociclu, spirociclu(C_5-C_8) sau spiroheterociclu cu 5 până la 8 membri;

sau R^1 și R^2 , împreună cu atomul la care ei sunt atașați, pot să se combine pentru a forma un $-cicloalchil(C_3-C_8)$ sau heterociclu cu 3 până la 8 membri;

30

R^3 este in mod independent $-H$, $-alchil(C_1-C_6)$, $-alchenil(C_2-C_6)$, $-alchinil(C_2-C_6)$, $-cicloalchil(C_3-C_8)$, $-cicloalchenil(C_4-C_8)$, heterociclil, aril, heteroaril, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^5$, $-C(O)R^5$, sau $-C(O)OR^5$, in care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, cicloalchenil, heterociclil, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constand din oxo, halogen, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^5$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^5$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)R^5$, $-C(O)R^5$, și $-C(O)OR^5$;

35

sau R^2 și R^3 , împreună cu atomul la care ei sunt atașați, pot să se combine pentru a forma un inel heterociclic cu 5 până la 8 membri;

sau R^1 și R^3 , împreună cu atomul la care ei sunt atașați, pot să se combine pentru a forma un inel heterociclic cu 5 până la 8 membri;

40

R^4 este $-H$, $-alchil(C_1-C_6)$, $-alchenil(C_2-C_6)$, $-alchinil(C_2-C_6)$, $-cicloalchil(C_3-C_8)$, $-cicloalchenil(C_4-C_8)$, heterociclil, aril, heteroaril, halogen, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^5$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^5$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)R^5$, $-C(O)R^5$, sau $-C(O)OR^5$, in care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, cicloalchenil, heterociclil, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constand din oxo, halogen, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^5$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^5$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)R^5$, $-C(O)R^5$, și $-C(O)OR^5$;

45

heterociclic cu 5 până la 8 membri;

- 5 fiecare R^5 și R^5 este în mod independent, la fiecare apariție, -H, -alchil(C_1-C_6), -alchenil(C_2-C_6), -alchiril(C_2-C_6), -cicloalchil(C_3-C_8), -cicloalchenil(C_4-C_8), heterocicilil, aril, heteroaril, halogen, -CN, -OR⁶, -SR⁶, -NO₂, -NR⁶R⁶, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NR⁶R⁶, -S(O)R⁶, -S(O)NR⁶R⁶, -NR⁶S(O)₂R⁶, -NR⁶S(O)R⁶, -C(O)R⁶, sau -C(O)OR⁶, în care fiecare alchil, alchenil, alchiril, cicloalchil, cicloalchenil, heterocicilil, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -R⁶, -OR⁶, -SR⁶, -NO₂, -NR⁶R⁶, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NR⁶R⁶, -S(O)R⁶, -S(O)NR⁶R⁶, -NR⁶S(O)₂R⁶, -NR⁶S(O)R⁶, -C(O)R⁶, și -C(O)OR⁶;
- 10 sau doi R^5 pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel aril substituit opțional cu unul sau mai mulți R^6 ; sau doi R^5 pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel heteroaril substituit opțional cu unul sau mai mulți R^6 ; sau doi R^5 pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel cicloalchil(C_3-C_8) substituit opțional cu unul sau mai mulți R^6 ; sau doi R^5 pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel heterocicloalchil substituit opțional cu unul sau mai mulți R^6 ;
- 15 sau doi R^5 pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel aril substituit opțional cu unul sau mai mulți R^6 ; sau doi R^5 pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel heteroaril substituit opțional cu unul sau mai mulți R^6 ; sau doi R^5 pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel cicloalchil(C_3-C_8) substituit opțional cu unul sau mai mulți R^6 ; sau doi R^5 pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel heterocicloalchil substituit opțional cu unul sau mai mulți R^6 ;
- 20 fiecare R^6 și R^6 este în mod independent, la fiecare apariție, -H, -alchil(C_1-C_6), -alchenil(C_2-C_6), -alchiril(C_2-C_6), -cicloalchil(C_3-C_8), -cicloalchenil(C_4-C_8), heterocicilil, aril, heteroaril, halogen, -CN, -OR⁷, -SR⁷, -NO₂, -NR⁷R⁷, -S(O)₂R⁷, -S(O)₂NR⁷R⁷, -S(O)R⁷, -S(O)NR⁷R⁷, -NR⁷S(O)₂R⁷, -NR⁷S(O)R⁷, -C(O)R⁷, sau -C(O)OR⁷, în care fiecare alchil, alchenil, alchiril, cicloalchil, cicloalchenil, heterocicilil, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -R⁷, -OR⁷, -SR⁷, -NO₂, -NR⁷R⁷, -S(O)₂R⁷, -S(O)₂NR⁷R⁷, -S(O)R⁷, -S(O)NR⁷R⁷, -NR⁷S(O)₂R⁷, -NR⁷S(O)R⁷, -C(O)R⁷, și -C(O)OR⁷;
- 25 fiecare R^7 și R^7 este în mod independent, la fiecare apariție, -H, -alchil(C_1-C_6), -alchenil(C_2-C_6), -alchiril(C_2-C_6), -cicloalchil(C_3-C_8), -cicloalchenil(C_4-C_8), heterocicilil, aril, heteroaril, halogen, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, -S(O)₂H, -S(O)₂NH₂, -S(O)H, -S(O)NH₂, -NHS(O)₂H, -NHS(O)H, -C(O)H, sau -C(O)OH, în care fiecare alchil, alchenil, alchiril, cicloalchil, cicloalchenil, heterocicilil, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, -S(O)₂H, -S(O)₂NH₂, -S(O)H, -S(O)NH₂, -NHS(O)₂H, -NHS(O)H, -C(O)H, și -C(O)OH;
- 30 fiecare R^8 , R^8 , R^9 , R^9 , R^{10} , R^{10} , R^{11} , și R^{11} este în mod independent, la fiecare apariție, -H, -alchil(C_1-C_6), -alchenil(C_2-C_6), -alchiril(C_2-C_6), -cicloalchil(C_3-C_8), sau -cicloalchenil(C_4-C_8), în care fiecare alchil, alchenil, alchiril, cicloalchil și cicloalchenil, este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, -S(O)₂H, -S(O)₂NH₂, -S(O)H, -S(O)NH₂, -NHS(O)₂H, -NHS(O)H, -C(O)H, sau și -C(O)OH; și
- 35 t este 0, 1, 2, sau 3.

- 45 Dacă nu s-a indicat altfel în acest document, fiecare apariție a lui R^7 și R^7 divulgată în acest document pentru fiecare din R^6 , R^6 , R^8 , R^8 , R^9 , R^9 , R^{10} , R^{10} , R^{11} , și R^{11} este selectată în mod independent dintre oricare din valorile enumerate posibile ale lui R^7 și R^7 . De exemplu, valoarea R^7 poate avea o valoare diferită pentru fiecare dintre R^6 , R^6 , R^8 , R^8 , R^9 , R^9 , R^{10} , R^{10} , R^{11} , și R^{11} dacă nu s-a indicat altfel în acest document.

- 50 Prezenta divulgare furnizează de asemenea compuși cu Formula (I) și săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, în care:

- Y este o legătură;
- 55 R^1 este selectat din grupul constând din -H, -alchil(C_1-C_6), aril cu 6 membri, și heteroaril cu 6 membri;
- R^1 este selectat din grupul constând din -H și -alchil(C_1-C_6);
- sau R^1 și R^1 , împreună cu atomul la care ei sunt atașați, pot să se combine pentru a forma un -cicloalchil(C_3-C_8) sau un heterociclu cu 3 până la 8 membri;
- fiecare R^2 și R^2 este selectat în mod independent din grupul constând din -H și -alchil(C_1-C_6);
- 60 R^3 este -H sau -alchil(C_1-C_6);

- sau R^1 și R^3 , împreună cu atomul la care ei sunt atașați, pot să se combine pentru a forma un inel heterociclic cu 5 până la 8 membri, opțional fuzionat la un inel aril sau heteroaril;
 R^4 este aril cu 6 până la 10 membri sau heteroaril cu 6 până la 10 membri, fiecare substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, - R^5 , -OR⁵, sau -NR⁵R⁵;
- 5 fiecare R^5 și R^5 este în mod independent, la fiecare apariție, -H, -alchil(C₁-C₆) substituit opțional cu unul sau mai mulți halogeni, -OR⁶, sau -NR⁶R⁶;
sau doi R^5 pe atomi adiacenți din R^4 împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează opțional un inel heterocicloalchil cu 5 sau 6 membri substituit opțional cu unul sau mai mulți R^6 ;
- 10 fiecare R^6 este în mod independent, la fiecare apariție, -H, -alchil(C₁-C₆), -alchenil(C₂-C₆), -alchinil(C₂-C₆), -cicloalchil(C₃-C₈), -cicloalchenil(C₄-C₈), heterociclic, aril, heteroaril, halogen, -CN, -OR⁷, -SR⁷, -NO₂, -NR⁷R⁷, -S(O)₂R⁷, -S(O)₂NR⁷R⁷, -S(O)R⁷, -S(O)NR⁷R⁷, -NR⁷S(O)₂R⁷, -NR⁷S(O)R⁷, -C(O)R⁷, sau -C(O)OR⁷, in care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, cicloalchenil, heterociclic, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -R⁷, -OR⁷, -SR⁷, -NO₂, -NR⁷R⁷, -S(O)₂R⁷, -S(O)₂NR⁷R⁷, -S(O)R⁷, -S(O)NR⁷R⁷, -NR⁷S(O)₂R⁷, -C(O)R⁷, și -C(O)OR⁷;
- 15 fiecare R^7 și R^7 este în mod independent, la fiecare apariție, -H, -alchil(C₁-C₆), -alchenil(C₂-C₆), -alchinil(C₂-C₆), -cicloalchil(C₃-C₈), -cicloalchenil(C₄-C₈), heterociclic, aril, heteroaril, halogen, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, -S(O)₂H, -S(O)₂NH₂, -S(O)H, -S(O)NH₂, -NHS(O)₂H, -NHS(O)H, -C(O)H, sau -C(O)OH, in care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, cicloalchenil, heterociclic, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, -S(O)₂H, -S(O)₂NH₂, -S(O)H, -S(O)NH₂, -NHS(O)₂H, -NHS(O)H, -C(O)H, și -C(O)OH;
- 20 fiecare R^8 , R^8 , R^9 , R^9 , R^{10} , R^{10} , R^{11} , și R^{11} este în mod independent, la fiecare apariție, -H sau -alchil(C₁-C₆) substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, -S(O)₂H, -S(O)₂NH₂, -S(O)H, -S(O)NH₂, -NHS(O)₂H, -NHS(O)H, -C(O)H, sau și -C(O)OH.

De exemplu, prezenta divulgare se referă la compuși cu Formula I și săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, in care:

- Y este o legătură;
- fiecare R^1 și R^1 este selectat in mod independent din grupul constand din -H, -alchil(C₁-C₆), aril, și heteroaril, in care fiecare alchil, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -R⁵, -OR⁵, -SR⁵, -NO₂, -NR⁵R⁵, -S(O)₂R⁵, -S(O)₂NR⁵R⁵, -S(O)R⁵, -S(O)NR⁵R⁵, -NR⁵S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)R⁵, -C(O)R⁵, și -C(O)OR⁵;
- 35 sau R^1 și R^1 , împreună cu atomul la care ei sunt atașați, pot să se combine pentru a forma un inel -cicloalchil(C₃-C₈), heterociclu, spirociclu(C₅-C₈) sau spiroheterociclu cu 5 până la 8 membri;
- 40 fiecare R^2 și R^2 este selectat in mod independent din grupul constand din -H și -alchil(C₁-C₆), substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -R⁵, -OR⁵, -SR⁵, -NO₂, -NR⁵R⁵, -S(O)₂R⁵, -S(O)₂NR⁵R⁵, -S(O)R⁵, -S(O)NR⁵R⁵, -NR⁵S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)R⁵, -C(O)R⁵, și -C(O)OR⁵;
- 45 R^3 este in mod independent -H, -alchil(C₁-C₆), -alchenil(C₂-C₆), -alchinil(C₂-C₆), -cicloalchil(C₃-C₈), -cicloalchenil(C₄-C₈), heterociclic, aril, heteroaril, -S(O)₂R⁵, -S(O)₂NR⁵R⁵, -S(O)R⁵, -S(O)NR⁵R⁵, -C(O)R⁵, sau -C(O)OR⁵, in care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, cicloalchenil, heterociclic, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -R⁵, -OR⁵, -SR⁵, -NO₂, -NR⁵R⁵, -S(O)₂R⁵, -S(O)₂NR⁵R⁵, -S(O)R⁵, -S(O)NR⁵R⁵, -NR⁵S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)R⁵, -C(O)R⁵, și -C(O)OR⁵;
- 50 sau R^1 și R^3 , împreună cu atomul la care ei sunt atașați, pot să se combine pentru a forma un inel heterociclic cu 5 până la 8 membri, fuzionat opțional la un inel aril sau heteroaril;
- R^4 este aril cu 6 până la 10 membri sau heteroaril cu 6 până la 10 membri, fiecare substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -R⁵, -OR⁵ sau -NR⁵R⁵;
- 55 fiecare R^5 și R^5 este în mod independent, la fiecare apariție, -H, -alchil(C₁-C₆), -OR⁶, sau -NR⁶R⁶;
sau oricare doi R^5 pe atomi adiacenți din R^4 , împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel heterocicloalchil 5 sau cu 6 membri substituit opțional cu unul sau mai mulți R^6 ;
- fiecare R^6 este în mod independent, la fiecare apariție, -H sau -alchil(C₁-C₆); și
- 60 fiecare R^8 , R^8 , R^9 , R^9 , R^{10} , R^{10} , R^{11} , și R^{11} este în mod independent, la fiecare apariție, -H.

În unii Compuși care activează PKR, R⁴ este aril sau heteroaril cu 6 membri substituit cu doi -R⁵, selectați din grupul constând din -OR⁶ și -NR⁶R⁶, pe atomi adiacenți din R⁴, care împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel heterocicloalchil fuzionat la R⁴ care este substituit opțional cu unul sau mai mulți R⁶, selectați din grupul constând din -H și -alchil(C₁-C₆).

Intr-un alt aspect, divulgarea furnizează compoziții farmaceutice cuprinzând un compus cu Formula I și un purtător acceptabil farmaceutic.

Intr-un alt aspect, divulgarea furnizează metode pentru tratarea unei boli sau tulburări asociate cu modularea piruvat kinazei (PKR) care cuprinde administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente dintr-un compus cu Formula I.

Prezenta divulgare furnizează de asemenea metode pentru tratarea unei boli asociate cu o activitate scăzută a PKR la un subiect care are nevoie de aceasta, care cuprinde administrarea către subiect a unei cantități eficiente dintr-un compus cu Formula I.

Un alt aspect din prezenta divulgare este o metodă de activare a PKR, cuprinzând punerea în contact a PKR cu o cantitate eficientă dintr-un compus cu Formula I.

Alte aspecte din prezenta divulgare includ: metode de creștere a duratei de viață a globulelor roșii din sânge; metode de reglare a nivelurilor de 2,3-difosfoglicerat în sânge; și metode de reglare a nivelurilor de ATP în sânge; fiecare din metodele anterioare cuprinzând administrarea la un subiect care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente dintr-un compus cu Formula I.

Un alt aspect din prezenta divulgare furnizează metode pentru tratarea anemiei hemolitice non-sferocitice ereditare cuprinzând administrarea la un subiect care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente dintr-un compus cu Formula I.

De asemenea în acest document sunt furnizate metode pentru tratarea unei boli sau tulburări asociate cu niveluri crescute de 2,3 difosfoglicerat, cuprinzând administrarea la un subiect care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente dintr-un compus cu Formula I.

Un alt aspect al divulgării furnizate în acest document include metode pentru tratarea unei boli sau tulburări asociate cu niveluri scăzute de ATP, cuprinzând administrarea la un subiect care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente dintr-un compus cu Formula I.

Un alt aspect al prezentei divulgării include metode de tratare a anemiei cu celule în seceră cuprinzând administrarea la un subiect care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus cu Formula I.

Un alt aspect al prezentei divulgării include metode de tratare a anemiei hemolitice cuprinzând administrarea la un subiect care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus cu Formula I.

Un alt aspect al prezentei divulgării include metode de tratare a beta talasemiei cuprinzând administrarea la un subiect care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus cu Formula I.

SCURTĂ DESCRIERE A DESENELOR

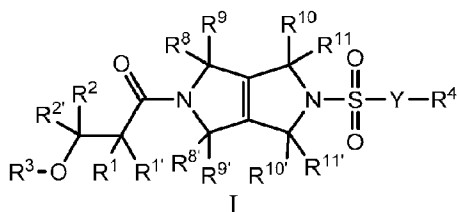
FIG. 1 prezintă un exemplu de curbă doză-răspuns pentru compușii divulgați în acest document. Curbele doză-răspuns pot fi generate utilizând algoritmul standard de fitare, cu patru parametri, al ActivityBase XE Runner pentru a determina % Nr. de ori MAX, % Nr. de ori MIN, panta și AC₅₀. % Nr. de ori MAX este cel mai mare % Nr de ori de creștere observat la orice concentrație de compus, și %Nr de ori MIN este cel mai scăzut % Nr. de ori de creștere observat la orice concentrație de compus. Valoarea AC₅₀ pentru un compus este concentrația (μM) corespunzătoare la media între valorile maximă și minimă ale fitării curbei logistice de patru parametri (adică, la care % nr de ori de creștere de-a lungul curbei logistice de patru parametri este la jumătatea dintre % Nr. de ori MAX și %Nr de ori MIN (% Nr de ori mediu). Un alt parametru util pentru evaluarea compușilor din această divulgare este % Nr. de ori@1,54 μM, care este % Nr de ori de creștere la o concentrație a compusului de 1,5 μM (de exemplu, 1,54 μM). Axa X și axa Y nu sunt în mod necesar la scară.

DESCRIERE DETALIATĂ

Prezenta divulgare se referă la compuși și compoziții care sunt capabili să activeze activitatea PKR și/sau PKM2. Divulgarea caracterizează metode pentru tratarea unei boli sau tulburări în care PKR și/sau PKM2 joacă un rol, prin administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. Metodele din prezenta divulgare pot fi utilizate în tratamentul unei varietăți

de boli și tulburări dependente de PKR și/sau PKM2 prin activarea activității enzimei PKR și/sau PKM2. Activarea PKR și PKM2 furnizează o nouă abordare pentru tratamentul bolilor incluzând, dar nu limitat la, PKD, SCD (de exemplu, anemie cu celule în seceră), și talasemie (de exemplu, beta-talasemie. În unele realizări, Compuși care activează PKR divulgați în acest document pot fi
5 utili pentru tratamentul tulburărilor de sânge ereditare legate de activitatea piruvat kinazei, incluzând PKD și SCD.

Intr-un prim aspect din divulgare, sunt descriși compuși cu Formula (I):



10

și săruri acceptabile farmaceutic, ale acestora, în care Y, R¹, R^{1'}, R², R^{2'}, R³, R⁴, R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'}, R¹⁰, R^{10'}, R¹¹, și R^{11'} sunt cum s-a descris în acest document mai sus.

15 Detaliile din divulgare sunt stabilite în descrierea atașată mai jos. Deși în practica sau testarea din prezenta divulgare pot fi utilizate metode și materiale similare sau echivalente cu cele descrise în acest document, metodele și materialele ilustrative sunt descrise acum. Alte caracteristici, obiective, și avantaje ale divulgării vor fi evidente din descriere și din revendicări. În descrierea și revendicările anexate, formele la singular includ de asemenea pluralul, în afară de cazul când contextul dictează clar altfel. În afară de cazul când s-au definit altfel, toți termenii tehnici și științifici utilizați în acest document au aceeași semnificație ca cea înțeleasă în mod
20 obișnuit de cineva având calificare obișnuită în domeniul de care aparține această divulgare.

DEFINIȚII

25 Articolele „o” și „un” sunt utilizate în această divulgare pentru a se referi la unu sau mai mult de unu (de ex., la cel puțin unu) din obiectul gramatical al articolului. Cu titlu de exemplu, „un element” înseamnă un element sau mai mult de un element.

Termenul „și/sau” este utilizat în această divulgare pentru a însemna fie „și” fie „sau”, în afară de cazul când s-a indicat altfel.

30 Termenul „substituit opțional” este înțeles că înseamnă că acel un radical chimic dat (de ex., o grupare alchil) poate fi legat (dar nu este necesar) de alți substituenți (de ex., heteroatomi). De exemplu, o grupare alchil care este substituită opțional poate fi o catenă alchil complet saturată (de ex., o hidrocarbură pură). Alternativ, aceeași grupare alchil substituită opțional poate avea substituenți în locul unuia sau mai multor atomi de hidrogen. De exemplu, ea poate fi legată, la
35 orice punct de-a lungul catenei, de un atom de halogen, o grupare hidroxil, sau orice alt substituent descris în acest document. Astfel termenul „substituit opțional” înseamnă că un radical chimic dat are potențialul de a conține alte grupări funcționale, dar nu are în mod necesar orice grupări funcționale suplimentare. Substituenții utilizați adecvat în substituția opțională a grupărilor descrise includ, fără limitare, halogen, oxo, -OH, -CN, -COOH, -CH₂CN, -O-alchil(C₁-C₆), alchil(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), haloalchil(C₁-C₆), haloalcoxi(C₁-C₆), -O-alchenil(C₂-C₆), -O-alchil(C₂-C₆), alchenil(C₂-C₆), alchil(C₂-C₆), -OP(O)(OH)₂, -OC(O)alchil(C₁-C₆), -C(O)alchil(C₁-C₆), -OC(O)Oalchil(C₁-C₆), -NH₂, -NHalchil(C₁-C₆), -N(alchil(C₁-C₆))₂, -NHC(O)alchil(C₁-C₆), -C(O)NHalchil(C₁-C₆), -S(O)₂alchil(C₁-C₆), -S(O)NHalchil(C₁-C₆), și S(O)N((C₁-C₆)alchil)₂. Substituenții la rândul lor pot fi substituiți opțional. „Substituit opțional” așa cum s-a utilizat în acest document se referă de asemenea la substituit sau nesubstituit, al căror
45 sens este descris mai jos.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „substituit” înseamnă că gruparea sau radicalul specificat poartă unul sau mai mulți substituenți adecvați în care substituții se pot conecta la gruparea sau radicalul specificat la una sau mai multe poziții. De exemplu, un aril substituit cu un cicloalchil poate indica faptul că cicloalchilul se conectează la un atom din aril cu o legătură sau prin fuzionare cu arilul și punerea în comun a doi sau mai mulți atomi.
50

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „nesubstituit” înseamnă că gruparea specificată nu poartă substituenți.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „parțial nesaturat” se referă la un radical al inelului care include cel puțin o legătură dublă sau triplă. Termenul „parțial nesaturat” se

intenționează să cuprindă inele care au situsuri de nesaturare multiple, dar nu se intenționează să includă radicali aril sau heteroaril, așa cum s-au definit în acest document.

În afară de cazul când s-a definit în mod special altfel, termenul „aril” se referă la grupări de hidrocarbură ciclică aromatică care au 1 până la 3 inele aromatice având un total de 5 până la 14 atomi în inel, incluzând grupări monociclice sau biciclice cum ar fi fenil, bifenil sau naftil. În cazul în care conțin două inele aromatice (biciclice, etc.), inelele aromatice din gruparea aril pot fi imbinat la un singur punct (de ex., bifenil), sau fuzionate (de ex., naftil). Gruparea aril poate fi substituită opțional cu unul sau mai mulți substituenți, de ex., 1 până la 5 substituenți, la orice punct de atașare. Substituenții exemplari includ, dar nu sunt limitați la, -halogen, -O-alkil(C₁-C₆), alchil(C₁-C₆), -O-alchenil(C₂-C₆), -O-alchinil(C₂-C₆), alchenil(C₂-C₆), alchinil(C₂-C₆), -OH, -OP(O)(OH)₂, -OC(O)alkil(C₁-C₆), -C(O)alkil(C₁-C₆), -OC(O)Oalkil(C₁-C₆), -NH₂, NH(alkil(C₁-C₆)), N(alkil(C₁-C₆))₂, -S(O)₂-alkil(C₁-C₆), -S(O)NHalkil(C₁-C₆), și -S(O)N(alkil(C₁-C₆))₂. Substituenții pot fi la rândul lor substituiți opțional. Mai mult, când conțin două inele condensate, grupările aril definite din acest document pot avea un inel nesaturat sau parțial saturat fuzionat cu un inel complet nesaturat. Sistemele inelare exemplare de astfel de grupări aril includ, dar nu sunt limitate la, fenil, bifenil, naftil, antraceni, fenalenil, fenantrenil, indanil, indenil, tetrahidronaftalinil și tetrahidrobenzoanulenil.

În afară de cazul când s-a definit în mod special altfel, „heteroaril” înseamnă un radical aromatic monociclic sau policiclic monovalent de 5 până la 24 atomi în inel, conținând unul sau mai mulți heteroatomi în inel, selectați din grupul constând din N, O, și S, atomii rămași în inel fiind C. Heteroaril așa cum s-a definit în acest document înseamnă de asemenea o grupare heteroaromatică biciclică în care heteroatomul este selectat din grupul constând din N, O, și S. Radicalul aromatic este substituit opțional în mod independent cu unul sau mai mulți substituenți descriși în acest document. Exemplele includ, dar nu sunt limitate la, furil, tienil, pirolil, piridil, pirazolil, pirimidinil, imidazolil, izoxazolil, oxazolil, oxadiazolil, pirazinil, indolil, tiofen-2-il, chinolil, benzopiraniil, izotiazolil, tiazolil, tiadiazol, indazol, benzimidazolil, tieno[3,2-b]tiofen, triazolil, triazinil, imidazo[1,2-b]pirazolil, furo[2,3-c]piridinil, imidazo[1,2-a]piridinil, indazolil, pirolo[2,3-c]piridinil, pirolo[3,2-c]piridinil, pirazolo[3,4-c]piridinil, tieno[3,2-c]piridinil, tieno[2,3-c]piridinil, tieno[2,3-b]piridinil, benzotiazolil, indolil, indolinil, indolinonil, dihidrobenzotiofenil, dihidrobenzofuranil, benzofuran, cromanil, tiocromanil, tetrahidrochinolinil, dihidrobenzotiazină, dihidrobenzoxanil, chinolinil, izochinolinil, 1,6-naftiridinil, benzo[de]izochinolinil, pirido[4,3-b][1,6]naftiridinil, tieno[2,3-b]pirazinil, chinazolil, tetrazolo[1,5-a]piridinil, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinil, izoindolil, pirolo[2,3-b]piridinil, pirolo[3,4-b]piridinil, pirolo[3,2-b]piridinil, imidazo[5,4-b]piridinil, pirolo[1,2-a]pirimidinil, tetrahidropirolo[1,2-a]pirimidinil, 3,4-dihidro-2H-1λ²-pirolo[2,1-b]pirimidină, dibenzo[b,d]tiofen, piridin-2-onă, furo[3,2-c]piridinil, furo[2,3-c]piridinil, 1H-pirido[3,4-b][1,4]tiazinil, benzooxazolil, benzoizoxazolil, furo[2,3-b]piridinil, benzotiofenil, 1,5-naftiridinil, furo[3,2-b]piridină, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinil, benzo[1,2,3]triazolil, imidazo[1,2-a]pirimidinil, [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazinil, benzo[c][1,2,5]tiadiazolil, benzo[c][1,2,5]oxadiazol, 1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-onă, 3,4-dihidro-2H-pirazolo[1,5-b][1,2]oxazinil, 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridinil, tiazolo[5,4-d]tiazolil, imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolil, tieno[2,3-b]pirolil, 3H-indolil, și derivați ai acestora. Mai mult, când conțin două inele condensate grupările heteroaril definite în acest document pot avea un inel fuzionat nesaturat sau parțial saturat cu un inel complet nesaturat. Sistemele inelare exemplare de astfel de grupări heteroaril includ indolinil, indolinonil, dihidrobenzotiofenil, dihidrobenzofuran, cromanil, tiocromanil, tetrahidrochinolinil, dihidrobenzotiazină, 3,4-dihidro-1H-izochinolinil, 2,3-dihidrobenzofuran, indolinil, indolil, și dihidrobenzoxanil.

„Halogen” sau „halo” se referă la fluor, clor, brom, sau iod.

„Alchil” se referă la o hidrocarbură saturată cu catenă liniară sau ramificată conținând 1-12 atomi de carbon. Exemplele de grupare alchil(C₁-C₆) includ, dar nu sunt limitate la, metil, etil, propil, butil, pentil, hexil, izopropil, izobutil, *sec*-butil, *terț*-butil, izopentil, neopentil, și izohexil. O grupare alchil poate fi substituită cu unul sau mai mulți substituenți. „Alcoxi” se referă la o hidrocarbură saturată cu catenă liniară sau ramificată conținând 1-12 atomi de carbon conținând un „O” terminal în catenă, de ex., -O(alchil). Exemplele de grupări alcoxi includ fără limitare, grupări metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, *t*-butoxi, sau pentoxi.

Termenul „alchilen” sau „alchilenil” se referă la un radical alchil divalent. Oricare din grupările alchil monovalente menționate mai sus poate fi un alchilen prin îndepărtarea unui al doilea atom de hidrogen de la alchil. Așa cum s-a definit în acest document, alchilen poate fi de asemenea un alchilen C₁-C₆. Un alchilen poate fi suplimentar un alchilen C₁-C₄. Grupările alchilen tipice includ, dar nu sunt limitate la, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH₂C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂CH₂- și -CH₂CH₂CH₂CH₂-.

„Cicloalchil“ sau „carbocicilil“ înseamnă inele saturate monociclice sau policiclice conținând 3-18 atomi de carbon. Exemplele de grupări cicloalchil includ, fără limitări, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptanil, ciclooctanil, norboranil, norborenil, biciclo[2.2.2]octanil, sau biciclo[2.2.2]octenil și derivați ai acestora. Un cicloalchil C_3 - C_8 este o grupare cicloalchil conținând între 3 și 8 atomi de carbon. O grupare cicloalchil poate fi fuzionată (de ex., decalină) sau legată prin punte (de ex., norbornan). O grupare cicloalchil poate fi substituită cu unul sau mai mulți substituenți.

„Heterocicilil“ sau „heterocicloalchil“ înseamnă inele monociclice de 5 până la 7 membri sau policiclice de 7 până la 10 membri conținând carbon și heteroatomi dintre oxigen, azot, sau sulf, unde astfel de inele sunt fie saturate fie parțial nesaturate. Structura inelară a heterocicloalchilului poate fi substituită cu unul sau mai mulți substituenți. Substituenții la rândul lor pot fi substituiți opțional. Exemplele de inele heterocicilil includ, dar nu sunt limitate la, oxetanil, azetadinil, tetrahidrofuranyl, tetrahidropiranyl, pirolidinil, oxazolinil, oxazolidinil, tiazolinil, tiazolidinil, piranyl, tiopiranyl, tetrahidropiranyl, dioxalinil, piperidinil, morfolinil, tiomorfolinil, tiomorfolinil S-oxid, tiomorfolinil S-dioxid, piperazinil, azepinil, oxepinil, diazepinil, tropanil, oxazolidinonil, și homotropanyl.

Termenul „hidroxialchil“ înseamnă o grupare alchil așa cum s-a definit mai sus, unde gruparea alchil este substituită cu una sau mai multe grupări OH. Exemplele de grupări hidroxialchil includ HO- CH_2 -, HO- CH_2 - CH_2 - și CH_3 -CH(OH)-.

Termenul „haloalchil“ așa cum s-a utilizat în acest document se referă la o grupare alchil, așa cum s-a definit în acest document, care este substituită cu unul sau mai mulți halogeni. Exemplele de grupări haloalchil includ, dar nu sunt limitate la, trifluorometil, difluorometil, pentafluoroetil, triclorometil, etc.

Termenul „haloalcoxi“ așa cum s-a utilizat în acest document se referă la o grupare alcoxi, așa cum s-a definit în acest document, care este substituită cu unul sau mai mulți halogeni. Exemplele de grupări haloalcoxi includ, dar nu sunt limitate la, trifluorometoxi, difluorometoxi, pentafluoroetoxi, triclorometoxi, etc.

Termenul „ciano“ așa cum s-a utilizat în acest document înseamnă un substituent având un atom de carbon legat la un atom de azot printr-o legătură triplă, adică, $-C\equiv N$.

„Spirocicloalchil“ sau „spirocicilil“ înseamnă sisteme inelare biciclice carbogenice cu ambele inele conectate printr-un singur atom. Inelul poate fi diferit în dimensiune și natură, sau identic în dimensiune și natură. Exemplele includ spiropentan, spirohexan, spiroheptan, spirooctan, spirononan, sau spirodecan. Unul sau ambele inele dintr-un spirociclu pot fi fuzionate la un alt inel carbociclic, heterociclic, aromatic, sau heteroaromatic. Un spirocicloalchil(C_5 - C_{12}) este un spirociclu conținând între 5 și 12 atomi de carbon. Unul sau mai mulți din atomii de carbon pot fi substituiți cu un heteroatom.

Termenul „spiroheterocicloalchil“ sau „spiroheterocicilil“ se înțelege că înseamnă un spirociclu în care cel puțin unul dintre inele este un heterociclu (de ex., cel puțin unul dintre inele este furanyl, morfolinil, sau piperadinil).

Termenul „izomer“ se referă la compuși care au aceeași compoziție și masă moleculară dar diferă prin proprietățile fizice și/sau chimice. Diferența structurală poate fi în modul de constituire (de exemplu, izomeri geometrici) sau în capacitatea de a roti planul luminii polarizate (stereoizomeri). Referitor la stereoizomeri, compușii cu Formula (I) pot avea unul sau mai mulți atomi de carbon asimetrici și se pot prezenta ca racemați, amestecuri racemice sau ca enantiomeri sau diastereomeri individuali.

Divulgarea include de asemenea compoziții farmaceutice cuprinzând o cantitate eficientă dintr-un compus divulgat și un purtător acceptabil farmaceutic.

„Sărurile acceptabile farmaceutic“ sunt bine cunoscute în domeniu. De exemplu, S. M. Berge et al., descriu săruri acceptabile farmaceutic în detaliu în J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Sărurile acceptabile farmaceutic reprezentative includ, de ex., săruri solubile în apă și săruri insolubile în apă, cum ar fi săruri acetat, amsonat (4,4-diaminostilben-2,2-disulfonat), benzensulfonat, benzoat, bicarbonat, bisulfat, bitartrat, borat, bromură, butirat, de calciu, calciu edetat, camsilat, carbonat, clorură, citrat, clavulariat, diclorhidrat, edetat, edisilat, estolat, esilat, fumerat, fumarat, gluceptat, gluconat, glutamat, glicililarsanilat, hexafluorofosfat, hexilrezorcinat, hidrabamină, bromhidrat, clorhidrat, hidroxinaftoat, iodură, izotionat, lactat, lactobionat, laurat, de magneziu, maleat, malonat, mandelat, mesilat, metilbromură, metilnitrat, metilsulfat, mucat, napsilat, nitrat, sare de N-metilglucamin amoniu, 3-hidroxi-2-naftoat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat (1,1-meten-bis-2-hidroxi-3-naftoat, einbonat), pantotenat, fosfat/difosfat, picrat, poligalacturonat, propionat, p-toluensulfonat, salicilat, stearat, subacetat, succinat, sulfat, sulfosalicilat, suramat, tanat, tartrat, teoclat, tosilat, trietiodură, și valerat. Compușii cu Formula I pot forma săruri care sunt de asemenea în domeniul acestei divulgări. Referirea la un compus cu

Formula I în acest document se înțelege că include referirea la sărurile acestuia, dacă nu s-a indicat altfel.

Un „pacient” sau „subiect” este un mamifer, de exemplu, un om, șoarece, șobolan, porc de guinea, câine, pisică, cal, vacă, porc, sau primată non-umană, cum ar fi o maimuță, cimpanzeu, babuin sau rhesus.

O „cantitate eficientă” când s-a utilizat în legătură cu un compus, este o cantitate eficientă pentru tratarea sau prevenirea unei boli la un subiect, așa cum s-a descris în acest document.

Termenul „purător”, așa cum s-a utilizat în această divulgare, cuprinde purători, excipienți, și diluanți și înseamnă un material, compoziție sau vehicul, cum ar fi un material de umplură lichid sau solid, diluant, excipient, solvent sau material de incapsulare, implicat în purtarea sau transportarea unui agent farmaceutic de la un organ, sau porțiune a corpului, la un alt organ, sau porțiune a corpului unui subiect.

Termenul „tratare” cu referire la un subiect, se referă la îmbunătățirea cel puțin a unui simptom al tulburării subiectului. Tratarea include vindecarea, îmbunătățirea, sau ameliorarea cel puțin parțială a tulburării.

Termenul „tulburare” este utilizat în această divulgare pentru a însemna, și este utilizat interschimbabil cu termenii afecțiune, stare, sau boală, dacă nu s-a indicat altfel.

Termenul „a administra”, „administrând”, sau „administrare” așa cum s-a utilizat în această divulgare se referă fie la administrarea directă a compusului divulgat, a unei sări acceptabile farmaceutic a unui compus divulgat sau a unei compoziții la un subiect, o sare acceptabilă farmaceutic a unui compus, sau o compoziție la un subiect, care poate forma o cantitate echivalentă de compus activ în corpul subiectului.

Termenul „cancer” include, dar nu este limitat la, următoarele cancere: cancer la vezică, cancer la san (de ex., carcinom ductal), cancer de col uterin (de ex., carcinom cu celule scuamoase), cancer colorectal (de ex., adenocarcinom), cancer la esofag (de ex., carcinom cu celule scuamoase), cancer gastric (de ex., adenocarcinom, meduloblastom, cancer la colon, choriocarcinom, carcinom cu celule scuamoase), cancer la cap și gât, cancer hematologic (de ex., anemie limfocitară acută, leucemie mieloidă acută, leucemie cu celule B limfoblastică acută, limfom anaplastic cu celule mari, limfom cu celule B, limfom Burkitt, leucemie limfocitară cronică, leucemie eozinofilică cronică/sindrom hipereozinofilic, leucemie mieloidă cronică, limfom Hodgkin, limfom cu celule manta, mielom multiplu, leucemie limfoblastică acută cu celule T), cancer pulmonar (de ex., adenocarcinom bronhioloalveolar, mezoteliom, carcinom mucoepidermoid, cancer pulmonar microcelular, cancer pulmonar non-microcelular, adenocarcinom, carcinom cu celule scuamoase), cancer hepatic (de ex., carcinom hepatocelular), limfom, cancer neurologic (de ex., glioblastom, neuroblastom, neurogliom), cancer ovarian (de ex., adenocarcinom), cancer pancreatic (de ex., carcinom ductal), cancer la prostată (de ex., adenocarcinom), cancer renal (de ex., carcinom cu celule renale, carcinom renal cu celule clare), sarcom (de ex., condrosarcom, sarcom Ewings, fibrosarcom, sarcom multipotențial, osteosarcom, rhabdomyosarcom, sarcom sinovial), cancer la piele (de ex., melanom, carcinom epidermoid, carcinom cu celule scuamoase), cancer la tiroidă (de ex., carcinom medular), și cancer uterin.

Dacă nu s-a indicat altfel, „Compus care Activează PKR” așa cum s-a utilizat în acest document se referă la un compus având una sau mai multe dintre următoarele caracteristici când este testat în conformitate cu Protocolul de Analiză a Luminiscentei din Exemplul 47 de mai jos: (1) o valoare AC_{50} mai mică de 40 μM ; (2) o valoare maximă a % Nr de ori (%Nr de ori MAX) mai mare de 75%; și/sau (3) o valoare % Nr de ori la concentrație de compus 1,54 μM (% Nr. de ori@1,54 μM) de cel puțin 75%. În unele realizări, cu Protocolul de Analiză a Luminiscentei din Exemplul 47 este efectuat cu PKR de tip sălbatic (wt), cu forma mutantă G332S a PKR sau forma mutantă R510Q a PKR. În unele realizări, Compus care Activează PKR este un compus cu Formula (I). În unele realizări, un Compus care Activează PKR are: (1) o valoare AC_{50} mai mică de 0,1 μM , 0,1-1,0 μM , sau 1,01-40 μM ; (2) un % Nr. de ori MAX de 75%-250%, 251-500%, sau 75%-500%; și/sau (3) un % Nr. de ori@1,54 μM de 75%-250%, 251-500%, sau 75%-500%. În unele realizări, un Compus care Activează PKR are (1) o valoare AC_{50} mai mică de 1,0 μM ; (2) un % Nr. de ori MAX de 75%-500%; și/sau (3) un % Nr. de ori@1,54 μM de 75%-500%. În unele realizări, un Compus care Activează PKR are (1) o valoare AC_{50} mai mică de 1,0 μM ; (2) un % Nr. de ori MAX de 75%-500%; și/sau (3) un % Nr. de ori@1,54 μM de 75%-500%, obținute în Protocolul de Analiză a Luminiscentei cu oricare una sau mai multe dintre PKR de tip sălbatic (wt), forma mutantă G332S a PKR, sau forma mutantă R510Q a PKR. În unele realizări, Compusul care Activează PKR are (1) o valoare AC_{50} mai mică de 1,0 μM ; (2) un % Nr. de ori MAX de 75%-500%; și/sau (3) un % Nr. de ori@1,54 μM de 75%-500%, obținute în Protocolul

de Analiză a Luminiscenței cu PKR de tip sălbatic (wt). În unele realizări, Compusul care Activează PKR are (1) o valoare AC₅₀ mai mică de 1,0 μM; (2) un % Nr. de ori MAX de 75%-500%; și/sau (3) un % Nr. de ori@1,54 μM de 75%-500%, obținute în Protocolul de Analiză a Luminiscenței cu oricare una dintre forma mutantă G332S a PKR sau forma mutantă R510Q a PKR sau cu ambele.

Trebuie să se înțeleagă că toate formele stereoizomere sunt incluse în prezenta divulgare, incluzând amestecuri ale acestora.

Compușii din divulgare pot conține centri asimetrici sau chirali, și, prin urmare, există în diferite forme stereoizomere. Se intenționează ca toate formele stereoizomere ale compușilor din divulgare, cum ar fi cele care pot exista din cauza atomilor de carbon asimetrici pe diferiți substituenți, incluzând forme enantiomere (care pot exista chiar în absența atomilor de carbon asimetrici), forme rotamere, atropizomere, și forme diastereomere, precum și amestecuri ale acestora, incluzând amestecuri racemice, formează parte din prezenta divulgare. Rezultatele testării pot reflecta datele colectate pentru forma racemică, formele enantiomeric pure, sau orice altă formă în termeni de stereochimie. Stereoizomerii individuali ai compușilor din divulgare pot fi, de exemplu, substanțial fără alți izomeri, sau pot fi amestecați, de exemplu, ca racemați sau cu toți ceilalți, sau cu alți stereoizomeri selectați. În unele realizări din divulgare, compușii cu Formula (I) sunt enantiomeri. În unele realizări, compușii sunt enantiomer (S). În alte realizări compușii sunt enantiomer (R). În unele realizări, compușii cu Formula (I) pot fi enantiomeri (+) sau (-). Amestecurile de diastereomeri pot fi separate în diastereomerii lor individuali pe baza diferențelor lor fizico-chimice prin metode bine cunoscute celor calificați în domeniu, cum ar fi, de exemplu, prin cromatografie și/sau cristalizare fracțională. Enantiomerii pot fi separați prin transformarea amestecului enantiomeric într-un amestec diastereomeric prin reacție cu un compus optic activ adecvat (de ex., un auxiliar chiral cum ar fi un alcool chiral sau o clorură acidă Mosher), separarea diastereomerilor și transformarea (de ex., hidrolizarea) diastereomerilor individuali în enantiomerii corespunzători puri. De asemenea, unii dintre compușii din divulgare pot fi atropizomeri (de ex., biarili substituiți) și sunt considerați ca o parte din această divulgare. Enantiomerii pot fi de asemenea separați prin utilizarea unei coloane HPLC chirale.

În plus, dacă nu s-a indicat altfel, prezenta divulgare cuprinde toți izomerii geometrici și de poziție (cum ar fi, de exemplu, 4-piridil și 3-piridil). De exemplu, dacă un compus din divulgare încorporează o legătură dublă sau un inel fuzionat, ambele forme cis și trans, precum și amestecurile lor, sunt cuprinse în domeniul divulgării. Dacă compusul conține o legătură dublă, substituentul poate fi în configurație E sau Z, dacă nu s-a indicat altfel. Dacă compusul conține un cicloalchil disubstituit, substituentul cicloalchilului poate avea o configurație cis sau trans, dacă nu s-a indicat altfel.

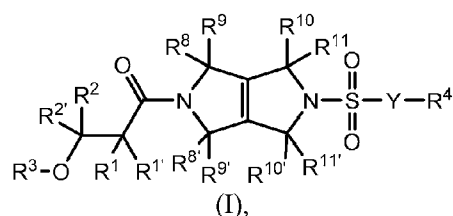
Compușii din divulgare, și sărurile acceptabile farmaceutic și stereoizomerii acestora pot exista în forma lor tautomeră (de exemplu, ca amidă sau imino eter). Mai mult, toate formele ceto-enol și imină-enamină ale compușilor sunt incluse în divulgare. Toate astfel de forme tautomere sunt avute în vedere în acest document ca parte din prezenta divulgare.

Utilizarea termenului „sare” este intenționat să se aplice în mod egal la sarea enantiomerilor, stereoizomerilor, rotamerilor, tautomerilor, izomerilor de poziție, și racemaților compușilor inventivi.

Prezenta divulgare se referă la compuși sau săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, capabili de activarea PKR și/sau PKM2, care sunt utili pentru tratamentul bolilor și tulburărilor asociate cu modularea unei enzime PKR și/sau PKM2. Divulgarea se referă în plus la compuși, sau săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, care sunt utili pentru activarea PKR și/sau PKM2.

COMPUȘII AI DIVULGĂRII

Intr-un aspect al divulgării, sunt furnizați compuși cu Formula (I):

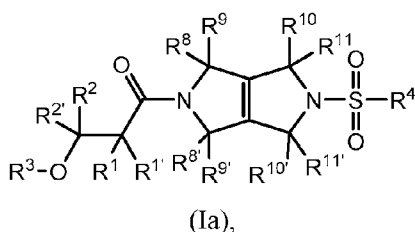


și săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, în care Y, R¹, R^{1'}, R², R^{2'}, R³, R⁴, R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'}, R¹⁰, R^{10'}, R¹¹, și R^{11'} sunt așa cum s-au definit mai sus și s-au descris în clase și subclase în acest document, atât separat cât și în combinație.

- 5 Dacă nu s-a indicat altfel în acest document, fiecare apariție a lui R⁷ și R^{7'} divulgată în acest document pentru fiecare din R⁶, R^{6'}, R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'}, R¹⁰, R^{10'}, R¹¹, și R^{11'} este selectată în mod independent din oricare din valorile enumerate posibile ale lui R⁷ și R^{7'}. De exemplu, valoarea R⁷ poate fi diferită pentru fiecare din R⁶, R^{6'}, R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'}, R¹⁰, R^{10'}, R¹¹, și R^{11'} dacă nu s-a indicat altfel în acest document.

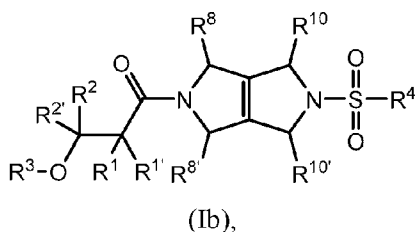
- 10 În unele realizări, compuși cu Formula I au o valoare AC₅₀ ≤ 40 μM pentru activitatea PKR determinată printr-un test de luminiscentă (de exemplu, care este descris în Exemplul 47, mai jos). În unele realizări, compuși cu Formula I au o valoare AC₅₀ ≤ 1,0 μM pentru activitatea PKR determinată printr-un test de luminiscentă (de exemplu, care este descris în Exemplul 47, mai jos). În unele realizări, compuși cu Formula I au o valoare AC₅₀ ≤ 0,1 μM pentru PKR activitate determinate printr-un test de luminiscentă (de exemplu, care este descris în Exemplul
- 15 47, mai jos).

În unele realizări, compuși cu Formula I sunt de Formulă (Ia):



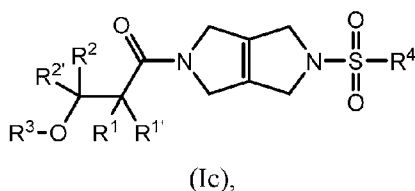
- 20 și săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, în care R¹, R^{1'}, R², R^{2'}, R³, R⁴, R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'}, R¹⁰, R^{10'}, R¹¹, și R^{11'} sunt așa cum s-au definit mai sus și s-au descris în clase și subclase în acest document, atât separat cât și în combinație.

În unele realizări, compuși cu Formula I sunt cu Formula (Ib):



- 25 și săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, în care R¹, R^{1'}, R², R^{2'}, R³, R⁴, R⁸, R^{8'}, R¹⁰, și R^{10'} sunt așa cum s-au definit mai sus și s-au descris în clase și subclase în acest document, atât separat cât și în combinație.

- 30 În unele realizări, compuși cu Formula I sunt cu Formula (Ic):



- 35 și săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, în care R¹, R^{1'}, R², R^{2'}, R³, și R⁴ sunt așa cum s-au definit mai sus și s-au descris în clase și subclase în acest document, atât separat cât și în combinație.

În unele realizări, sunt furnizați compuși cu Formula (Ic), în care:

- 40 fiecare R¹, R^{1'}, R², și R^{2'} este în mod independent -H, -alchil(C₁-C₆), aril, sau heteroaril, în care fiecare alchil, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți -OR⁵; sau R¹ și R^{1'}, împreună cu atomul la care ei sunt atașați, pot să se combine pentru a forma un inel -cicloalchil(C₃-C₈); R³ este -H sau -alchil(C₁-C₆);

sau R^1 și R^3 , împreună cu atomul la care ei sunt atașați, pot să se combine pentru a forma un inel heterociclic cu 5 până la 8 membri, fuzionat opțional la un inel aril;

R^4 este aril sau heteroaril, în care fiecare aril sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din $-R^5$ și $-OR^5$;

5 fiecare R^5 este în mod independent -H sau -alchil(C_1-C_6), în care fiecare alchil este substituit opțional cu unul sau mai mulți halogeni;

sau doi R^5 pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel heterocicloalchil substituit opțional cu unul sau mai mulți R^6 , și fiecare R^6 este -alchil(C_1-C_6).

10

În unele realizări, sunt furnizați compuși cu Formula (Ic), în care:

fiecare R^1 , R^1 , R^2 , și R^2 este în mod independent -H, fenil, piridil, etil, sau metil substituit opțional cu $-OR^5$;

15 sau R^1 și R^1 , împreună cu atomul la care ei sunt atașați, pot să se combine pentru a forma un inel ciclopropil;

R^3 este -H sau metil;

sau R^1 și R^3 , împreună cu atomul la care ei sunt atașați, pot să se combine pentru a forma tetrahidrofuran, tetrahidropiran, 2,3-dihidrobzofuran, sau morfolină;

20 R^4 este fenil, piridil, benzotiazolil, benzofuranil, sau benzoxazolil, în care fiecare fenil, piridil, sau benzoxazolil este substituit opțional cu unu sau doi substituenți selectați din grupul constând din $-R^5$ și $-OR^5$;

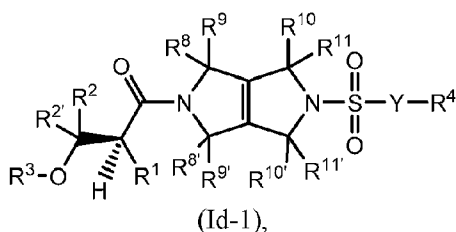
fiecare R^5 este în mod independent -H sau metil substituit opțional cu doi sau mai mulți halogeni;

25 sau doi R^5 pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel heterocicloalchil, cuprinzând doi heteroatomi selectați din grupul constând din O și N, substituit opțional cu unu sau doi R^6 , și

fiecare R^6 este metil.

În unele realizări, compușii cu Formula I sunt cu Formula (Id-1):

30



și săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, în care Y, R^4 , R^8 , R^8 , R^9 , R^9 , R^{10} , R^{10} , R^{11} , și R^{11} sunt așa cum s-au definit mai sus și s-au descris în clase și subclase în acest document, atât separat cât și în combinație; și

35 R^1 este -alchil(C_1-C_6), -alchenil(C_2-C_6), -alchinil(C_2-C_6), -cicloalchil(C_3-C_8), -cicloalchenil(C_4-C_8), heterociclic, aril, heteroaril, halogen, -CN, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^5$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^5$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)R^5$, $-C(O)R^5$, sau $-C(O)OR^5$, în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, cicloalchenil, heterociclic, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^5$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^5$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)R^5$, $-C(O)R^5$, și $-C(O)OR^5$;

45 fiecare R^2 și R^2 este în mod independent -H, -alchil(C_1-C_6), -alchenil(C_2-C_6), -alchinil(C_2-C_6), -cicloalchil(C_3-C_8), -cicloalchenil(C_4-C_8), heterociclic, aril, heteroaril, halogen, -CN, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^5$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^5$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)R^5$, $-C(O)R^5$, sau $-C(O)OR^5$, în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, cicloalchenil, heterociclic, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^5$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^5$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)R^5$, $-C(O)R^5$, și $-C(O)OR^5$;

50 sau R^2 și R^2 , împreună cu atomul la care ei sunt atașați, pot să se combine pentru a forma inel -cicloalchil(C_3-C_8), heterociclu, spirociclu(C_5-C_8) sau spiroheterociclu cu 5 până la 8 membri;

sau R^1 și R^2 , împreună cu atomul la care ei sunt atașați, pot să se combine pentru a forma un cicloalchil(C_3-C_8) sau heterociclu cu 3 până la 8 membri;

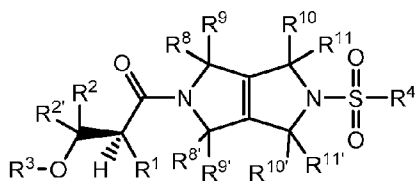
R^3 este în mod independent -H, -alchil(C_1-C_6), -alchenil(C_2-C_6), -alchinil(C_2-C_6), -cicloalchil(C_3-C_8), -cicloalchenil(C_4-C_8), heterocicli, aril, heteroaril,

5 $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^5$, $-C(O)R^5$, sau $-C(O)OR^5$, în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, cicloalchenil, heterocicli, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^5$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^5$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)R^5$, $-C(O)R^5$, și $-C(O)OR^5$;

10 sau R^2 și R^3 , împreună cu atomul la care ei sunt atașați, pot să se combine pentru a forma un inel heterociclic cu 5 până la 8 membri; și

sau R^1 și R^3 , împreună cu atomul la care ei sunt atașați, pot să se combine pentru a forma un inel heterociclic cu 5 până la 8 membri, fuzionat opțional la un inel aril sau heteroaril.

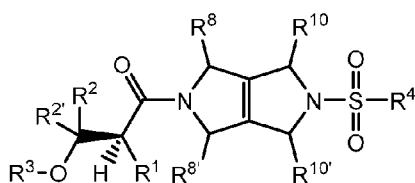
15 În unele realizări, compușii cu Formula (Id-1) sunt cu Formula (Ia-1):



(Ia-1),

20 și săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, în care R^1 , R^2 , R^2 , R^3 , R^4 , R^8 , R^8 , R^9 , R^9 , R^{10} , R^{10} , R^{11} , și R^{11} sunt așa cum s-au definit mai sus și s-au descris în clase și subclase în acest document, atât separat cât și în combinație.

În unele realizări, compușii cu Formula (Id-1) sunt cu Formula (Ib-1):

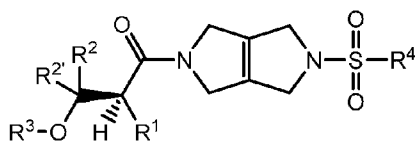


(Ib-1),

25 și săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, în care R^1 , R^2 , R^2 , R^3 , R^4 , R^8 , R^8 , R^{10} , și R^{10} sunt așa cum s-au definit mai sus și s-au descris în clase și subclase în acest document, atât separat cât și în combinație.

În unele realizări, compușii cu Formula (Id-1) sunt cu Formula (Ic-1):

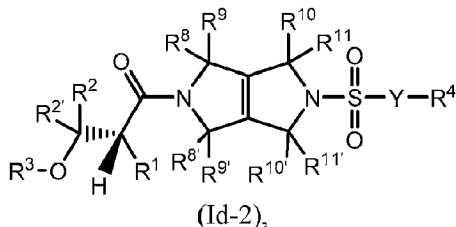
30



(Ic-1),

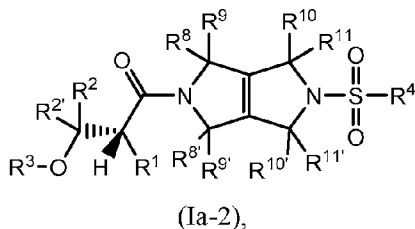
și săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, în care R^1 , R^2 , R^2 , R^3 , și R^4 sunt așa cum s-au definit mai sus și s-au descris în clase și subclase în acest document, atât separat cât și în combinație.

35 În unele realizări, compușii cu Formula I sunt cu Formula (Id-2):



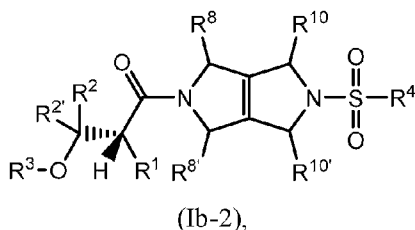
- și săruri acceptabile farmaceutic, a acestuia, în care Y, R⁴, R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'}, R¹⁰, R^{10'}, R¹¹, și R^{11'} sunt așa cum s-au definit mai sus și s-au descris în clase și subclase în acest document, atât separat cât și în combinație; și
- R¹ este -alchil(C₁-C₆), -alchenil(C₂-C₆), -alchinil(C₂-C₆), -cicloalchil(C₃-C₈), -cicloalchenil(C₄-C₈), heterocicil, aril, heteroaril, halogen, -CN, -OR⁵, -SR⁵, -NO₂, -NR⁵R^{5'}, -S(O)₂R⁵, -S(O)₂NR⁵R^{5'}, -S(O)R⁵, -S(O)NR⁵R^{5'}, -NR⁵S(O)₂R^{5'}, -NR⁵S(O)R^{5'}, -C(O)R⁵, sau -C(O)OR⁵, în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, cicloalchenil, heterocicil, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -R⁵, -OR⁵, -SR⁵, -NO₂, -NR⁵R^{5'}, -S(O)₂R⁵, -S(O)₂NR⁵R^{5'}, -S(O)R⁵, -S(O)NR⁵R^{5'}, -NR⁵S(O)₂R^{5'}, -NR⁵S(O)R^{5'}, -C(O)R⁵, și -C(O)OR⁵;
- fiecare R² și R^{2'} este în mod independent -H, -alchil(C₁-C₆), -alchenil(C₂-C₆), -alchinil(C₂-C₆), -cicloalchil(C₃-C₈), -cicloalchenil(C₄-C₈), heterocicil, aril, heteroaril, halogen, -CN, -OR⁵, -SR⁵, -NO₂, -NR⁵R^{5'}, -S(O)₂R⁵, -S(O)₂NR⁵R^{5'}, -S(O)R⁵, -S(O)NR⁵R^{5'}, -NR⁵S(O)₂R^{5'}, -NR⁵S(O)R^{5'}, -C(O)R⁵, sau -C(O)OR⁵, în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, cicloalchenil, heterocicil, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -R⁵, -OR⁵, -SR⁵, -NO₂, -NR⁵R^{5'}, -S(O)₂R⁵, -S(O)₂NR⁵R^{5'}, -S(O)R⁵, -S(O)NR⁵R^{5'}, -NR⁵S(O)₂R^{5'}, -NR⁵S(O)R^{5'}, -C(O)R⁵, și -C(O)OR⁵;
- sau R² și R^{2'}, împreună cu atomul la care ei sunt atașați, pot să se combine pentru a forma un inel cicloalchil(C₃-C₈), heterociclu, spirociclu(C₅-C₈) sau spiroheterociclu cu 5 până la 8 membri;
- sau R¹ și R², împreună cu atomul la care ei sunt atașați, pot să se combine pentru a forma un cicloalchil(C₃-C₈) sau heterociclu cu 3 până la 8 membri;
- R³ este în mod independent -H, -alchil(C₁-C₆), -alchenil(C₂-C₆), -alchinil(C₂-C₆), -cicloalchil(C₃-C₈), -cicloalchenil(C₄-C₈), heterocicil, aril, heteroaril, -S(O)₂R⁵, -S(O)₂NR⁵R^{5'}, -S(O)R⁵, -S(O)NR⁵R^{5'}, -C(O)R⁵, sau -C(O)OR⁵, în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, cicloalchenil, heterocicil, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -R⁵, -OR⁵, -SR⁵, -NO₂, -NR⁵R^{5'}, -S(O)₂R⁵, -S(O)₂NR⁵R^{5'}, -S(O)R⁵, -S(O)NR⁵R^{5'}, -NR⁵S(O)₂R^{5'}, -NR⁵S(O)R^{5'}, -C(O)R⁵, și -C(O)OR⁵;
- sau R² și R³, împreună cu atomul la care ei sunt atașați, pot să se combine pentru a forma un inel heterociclic cu 5 până la 8 membri; și
- sau R¹ și R³, împreună cu atomul la care ei sunt atașați, pot să se combine pentru a forma un inel heterociclic cu 5 până la 8 membri, fuzionat opțional la un inel aril sau heteroaril.

În unele realizări, compușii cu Formula (Id-2) sunt cu Formula (Ia-2):



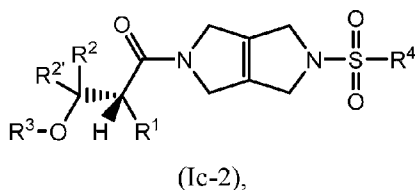
- și săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, în care R¹, R², R^{2'}, R³, R⁴, R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'}, R¹⁰, R^{10'}, R¹¹, și R^{11'} sunt așa cum s-au definit mai sus și s-au descris în clase și subclase în acest document, atât separat cât și în combinație.

În unele realizări, compușii cu Formula (Id-2) sunt cu Formula (Ib-2):



5 și săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, în care R^1 , R^2 , R^2' , R^3 , R^4 , R^8 , R^8' , R^{10} și R^{10}' sunt așa cum s-au definit mai sus și s-au descris în clase și subclase în acest document, atât separat cât și în combinație.

În unele realizări, compușii cu Formula (Id-2) sunt cu Formula (Ic-2):



10

și săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, în care R^1 , R^2 , R^2' , R^3 , și R^4 sunt așa cum s-au definit mai sus și s-au descris în clase și subclase în acest document, atât separat cât și în combinație.

15 În unele realizări cu Formula (I), (Ia), (Ib), și (Ic), R^1 și $R^{1'}$ sunt fiecare în mod independent hidrogen, -alchil(C_1 - C_6) substituit opțional (de exemplu, metil substituit opțional cu -OR⁵, sau etil), aril substituit opțional (de exemplu, fenil), sau heteroaril substituit opțional (de exemplu, piridil), sau R^1 și $R^{1'}$ sunt luați împreună cu atomii la care ei sunt atașați pentru a forma un -cicloalchil(C_3 - C_4) (de exemplu, ciclopropil) substituit opțional. În unele realizări, R^1 și $R^{1'}$ sunt ambii hidrogeni. În unele realizări, R^1 și $R^{1'}$ sunt ambii -alchil(C_1 - C_6) substituit opțional. În unele realizări, unul dintre R^1 și $R^{1'}$ este -alchil(C_1 - C_6) substituit opțional, aril substituit opțional, sau heteroaril substituit opțional. În unele realizări, unul dintre R^1 și $R^{1'}$ este aril sau heteroaril substituit opțional. În unele realizări, unul dintre R^1 și $R^{1'}$ este hidrogen. În unele realizări, unul dintre R^1 și $R^{1'}$ este -alchil(C_1 - C_6) substituit opțional. În unele realizări, unul dintre R^1 și $R^{1'}$ este aril substituit opțional. În unele realizări, unul dintre R^1 și $R^{1'}$ este heteroaril substituit opțional. În unele realizări, R^1 și $R^{1'}$ sunt luați împreună cu atomii la care ei sunt atașați

20 pentru a forma un -cicloalchil(C_3 - C_4) substituit opțional.

25 În unele realizări cu Formula (Id-1), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), (Id-2), (Ia-2), (Ib-2), și (Ic-2), R^1 este -alchil(C_1 - C_6) substituit opțional (de exemplu, metil substituit opțional cu -OR⁵, sau etil), aril substituit opțional (de exemplu, fenil), sau heteroaril substituit opțional (de exemplu, piridil). În unele realizări, R^1 este -alchil(C_1 - C_6) substituit opțional. În unele realizări, R^1 este aril substituit opțional. În unele realizări, R^1 este heteroaril substituit opțional.

30 În unele realizări cu Formula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id-1), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), (Id-2), (Ia-2), (Ib-2), și (Ic-2), R^2 și $R^{2'}$ sunt fiecare în mod independent hidrogen sau -alchil(C_1 - C_6) (de exemplu, metil) substituit opțional. În unele realizări, R^2 și $R^{2'}$ sunt ambii hidrogen. În unele realizări, R^2 și $R^{2'}$ sunt ambii -alchil(C_1 - C_6) substituit opțional. În unele realizări, unul dintre R^2 și $R^{2'}$ este hidrogen. În unele realizări, unul dintre R^2 și $R^{2'}$ este -alchil(C_1 - C_6) substituit opțional.

35 În unele realizări cu Formula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id-1), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), (Id-2), (Ia-2), (Ib-2), și (Ic-2), R^3 este hidrogen sau -alchil(C_1 - C_6) (de exemplu, metil) substituit opțional. În unele realizări, R^3 este hidrogen. În unele realizări, R^3 este -alchil(C_1 - C_6) substituit opțional.

40 În unele realizări cu Formula (I), (Ia), (Ib), și (Ic), R^3 și unul dintre R^1 sau $R^{1'}$ sunt luați împreună cu atomii la care ei sunt atașați pentru a forma un inel heterociclic cu 5-6 membri substituit opțional, fuzionat opțional la un inel aril (de exemplu, tetrahidrofuran, tetrahidropiran, 2,3-dihidrobenzofuran, sau morfolină). În unele realizări, R^3 și R^1 se combină pentru a forma un inel heterociclic substituit opțional, selectat din grupul constând din tetrahidrofuran, tetrahidropiran, morfolină, dioxan, și 2,3-dihidrobenzofuran.

45 În unele realizări cu Formula (Id-1), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), (Id-2), (Ia-2), (Ib-2), și (Ic-2), R^3 și R^1 sunt luați împreună cu atomii la care ei sunt atașați pentru a forma un inel heterociclic substituit opțional cu 5-6 membri (de exemplu, tetrahidrofuran, tetrahidropiran, 2,3-dihidrobenzofuran, sau morfolină). În unele realizări, R^3 și R^1 se combină pentru a forma un inel

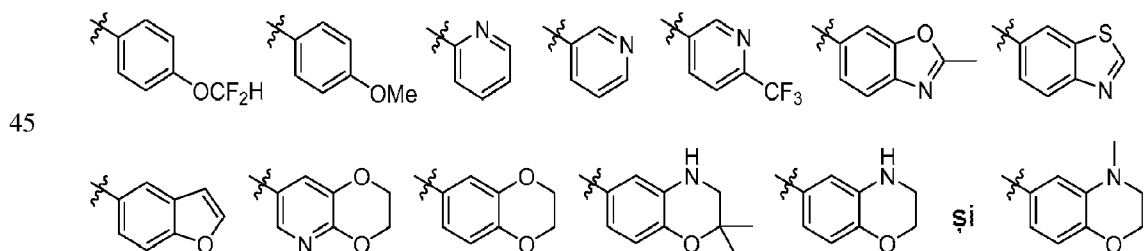
heterociclic substituit opțional selectat din grupul constând din tetrahidrofuran, tetrahidropiran, morfolină, dioxan, și 2,3-dihidro-benzofuran.

În unele realizări cu Formula (I), (Ia), (Ib), și (Ic), R^1 și $R^{1'}$ sunt fiecare în mod independent hidrogen sau fenil sau piridil substituiți opțional; R^2 și $R^{2'}$ sunt fiecare în mod independent hidrogen; și R^3 este hidrogen sau -alchil(C_1-C_6) substituit opțional. În unele realizări, R^1 și $R^{1'}$ sunt fiecare în mod independent hidrogen sau fenil sau piridil substituiți opțional; R^2 și $R^{2'}$ sunt fiecare în mod independent hidrogen; și R^3 este hidrogen. În unele realizări, unul dintre R^1 și $R^{1'}$ este hidrogen și celălalt este fenil substituit opțional; R^2 și $R^{2'}$ sunt fiecare în mod independent hidrogen; și R^3 este hidrogen sau -alchil(C_1-C_6) substituit opțional. În unele realizări, unul dintre R^1 și $R^{1'}$ este hidrogen și celălalt este piridil substituit opțional; R^2 și $R^{2'}$ sunt fiecare în mod independent hidrogen; și R^3 este hidrogen sau -alchil(C_1-C_6) substituit opțional. În unele realizări, R^1 și $R^{1'}$ sunt fiecare în mod independent hidrogen sau fenil sau piridil substituiți opțional; R^2 și $R^{2'}$ sunt fiecare în mod independent hidrogen sau -alchil(C_1-C_6) substituit opțional; și R^3 este hidrogen. În unele realizări, unul dintre R^1 și $R^{1'}$ este hidrogen și celălalt este fenil substituit opțional; R^2 și $R^{2'}$ sunt fiecare în mod independent hidrogen sau -alchil(C_1-C_6) substituit opțional; și R^3 este hidrogen. În unele realizări, unul dintre R^1 și $R^{1'}$ este hidrogen și celălalt este piridil substituit opțional; R^2 și $R^{2'}$ sunt fiecare în mod independent hidrogen sau -alchil(C_1-C_6) substituit opțional; și R^3 este hidrogen.

În unele realizări cu Formula (Id-1), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), (Id-2), (Ia-2), (Ib-2), și (Ic-2), R^1 este fenil sau piridil substituiți opțional; R^2 și $R^{2'}$ sunt fiecare în mod independent hidrogen; și R^3 este hidrogen sau -alchil(C_1-C_6) substituit opțional. În unele realizări, R^1 este fenil sau piridil substituiți opțional; R^2 și $R^{2'}$ sunt fiecare în mod independent hidrogen; și R^3 este hidrogen. În unele realizări, R^1 este fenil sau piridil substituiți opțional; R^2 și $R^{2'}$ sunt fiecare în mod independent hidrogen sau -alchil(C_1-C_6) substituit opțional; și R^3 este hidrogen. În unele realizări, R^1 este fenil substituit opțional; R^2 și $R^{2'}$ sunt fiecare în mod independent hidrogen sau -alchil(C_1-C_6) substituit opțional; și R^3 este hidrogen. În unele realizări, R^1 este piridil substituit opțional; R^2 și $R^{2'}$ sunt fiecare în mod independent hidrogen sau -alchil(C_1-C_6) substituit opțional; și R^3 este hidrogen.

În unele realizări cu Formula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id-1), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), (Id-2), (Ia-2), (Ib-2), și (Ic-2), R^4 este aril (de exemplu, fenil) sau heteroaril (de exemplu, piridil, benzofuranil, benzoxazolil, sau benzotiazolil) substituit opțional. În unele realizări, arilul sau heteroarilul este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^5$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^5$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)R^5$, $-C(O)R^5$, și $-C(O)OR^5$. În unele realizări, arilul sau heteroarilul este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din halogen, oxo, -CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)NR^5R^5$, și $-C(O)R^5$. În unele realizări, aril sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din $-R^5$ și $-OR^5$.

În unele realizări, R^4 este aril sau heteroaril substituit opțional cu unul sau mai mulți $-R^5$ sau $-OR^5$, sau doi R^5 pe atomi adiacenți, împreună cu atomii la care ei sunt atașați, formează un inel heterocicloalchil, substituit opțional cu unul sau mai mulți R^6 . În unele realizări, R^4 , incluzând orice substituție a acestuia, este selectat din grupul constând din:



În unele realizări, R^4 este aril cu 6 membri sau heteroaril substituit cu doi $-R^5$, selectați din grupul constând din $-OR^6$ și $-NR^6R^6$, pe atomi adiacenți din R^4 , care împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel heterocicloalchil fuzionat la R^4 care este substituit opțional cu unul sau mai mulți R^6 , selectați din grupul constând din $-H$ și -alchil(C_1-C_6).

În unele realizări, fiecare R^5 este în mod independent $-H$, -alchil(C_1-C_6) (de exemplu, metil, substituit opțional cu unul sau mai mulți halogeni), halogen, -CN, $-OR^6$, $-SR^6$, $-NO_2$, $-NR^6R^6$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)_2NR^6R^6$, $-S(O)R^6$, $-S(O)NR^6R^6$, $-NR^6S(O)_2R^6$, -

$\text{NR}^6\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, sau $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$. În unele realizări, fiecare R^5 este în mod independent $-\text{H}$ sau $-\text{alchil}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ substituit opțional.

5 În unele realizări, doi R^5 pe atomi adiacenți, împreună cu atomii la care ei sunt atașați, formează un inel aril substituit opțional cu unul sau mai mulți R^6 . În unele realizări, doi R^5 pe atomi adiacenți, împreună cu atomii la care ei sunt atașați, formează un inel heteroaril substituit opțional cu unul sau mai mulți R^6 . În unele realizări, doi R^5 pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel cicloalchil($\text{C}_3\text{-C}_8$) substituit opțional cu unul sau mai mulți R^6 . În unele realizări, doi R^5 pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel heterocicloalchil substituit opțional cu unul sau mai mulți R^6 .

10 În unele realizări, fiecare R^6 este în mod independent $-\text{H}$, $-\text{alchil}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ (de exemplu, metil), halogen, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^7\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$, $-\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$, $-\text{NR}^7\text{S}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, sau $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$. În unele realizări, R^6 este $-\text{alchil}(\text{C}_1\text{-C}_6)$.

15 În unele realizări, Y este o legătură.
 În unele realizări, Y este $-\text{CR}^5\text{R}^5-$.
 În unele realizări, Y este $-\text{NR}^5(\text{CR}^5\text{R}^5)-$.
 În unele realizări, Y este $-\text{O}-$.

Exemplele nelimitative de compuși din divulgare includ:

Exemplu	Structură	Denumire
1		(S)-1-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirololo[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă
2		(R)-1-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirololo[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă
3 ^a		(R sau S)-1-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirololo[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)propan-1-onă
4 ^a		(S sau R)-1-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirololo[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)propan-1-onă
5 ^b		(R sau S)-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirololo[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanonă
6 ^b		(S sau R)-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirololo[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanonă
7		1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirololo[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-onă
8		1-(5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirololo[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă
9		1-(5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirololo[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-onă

Exemplu	Structură	Denumire
10		1-(5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropan-1-onă
11		1-(5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-2,2-bis(hidroximetil)butan-1-onă
12		(R)-(5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanonă
13		(S)-(5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanonă
14		(R)-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanonă
15		(5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanonă
16		(S)-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanonă
17		(5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(1-(metoximetil)ciclopropil)metanonă
18		1-(5-((2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă
19		1-(5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-onă
20		(R)-(5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanonă

Exemplu	Structură	Denumire
21		3-hidroxi-2,2-dimetil-1-((2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)propan-1-onă
22		1-(5-(benzofuran-5-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxiopropan-1-onă
23		(R)-1-(5-(benzofuran-5-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxiutan-1-onă
24		(S)-1-(5-(benzofuran-5-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxiutan-1-onă
25		1-(5-(benzofuran-5-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-3-metilbutan-1-onă
26		(2S,3R și 2R,3S)-1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilbutan-1-onă (+/-)
27		(2R,3R și 2S,3S)-1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilbutan-1-onă (+/-)
28		(S)-1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-3-metil-2-fenilbutan-1-onă
29		(S)-1-(5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă
30		(R)-1-(5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă
31		(S)-1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă

Exemplu	Structură	Denumire
32		(S)-1-(5-((2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă
33 ^c		(S sau R)-(5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanonă
34 ^c		(R sau S)-(5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanonă
35		(S)-1-(5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă
36		(5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(1-(metoximetil)ciclopropil)metanonă
37		1-(5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-onă
38		1-(5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-3-metilbutan-1-onă
39		(5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanonă
40		3-hidroxi-1-(5-((4-metoxifenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)propan-1-onă
41 ^d		(S sau R)-1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)propan-1-onă
42 ^d		(R sau S)-1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)propan-1-onă

Exemplu	Structură	Denumire
43		(5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirololo[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(2,3-dihidrobenzofuran-3-il)metanonă
44 ^e		(R sau S)-(5-(piridin-2-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirololo[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanonă
45 ^e		(S sau R)-(5-(piridin-2-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirololo[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanonă
46		3-hidroxi-1-(5-((4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirololo[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-2-fenilpropan-1-onă
47		(5-((4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirololo[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanonă
48		1-(5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirololo[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă
49		1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirololo[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă
50		(2S)-3-hidroxi-2-fenil-1-[5-(piridin-3-sulfonil)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirololo[3,4-c]pirol-2-il]propan-1-onă
51		(2S)-3-hidroxi-2-fenil-1-[5-(piridin-2-sulfonil)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirololo[3,4-c]pirol-2-il]propan-1-onă
52		(2S)-3-hidroxi-2-fenil-1-(5-{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil}-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirololo[3,4-c]pirol-2-il)propan-1-onă
53		3-metoxi-1-(5-((4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirololo[3,4-c]pirol-2(1H)-il)propan-1-onă
54		1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirololo[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă

Exemplu	Structură	Denumire
55		(5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanonă
56		(5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(morfolin-3-il)metanonă
57		1-(5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-metoxipropan-1-onă
58		1-(5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-metoxipropan-1-onă

^aCompușii 3 și 4 sunt enantiomeri, dar stereochemia absolută este nedeterminată (*); ^bCompușii 5 și 6 sunt enantiomeri, dar stereochemia absolută este nedeterminată (*); ^cCompușii 33 și 34 sunt enantiomeri, dar stereochemia absolută este nedeterminată (*); ^dCompușii 41 și 42 sunt enantiomeri, dar stereochemia absolută este nedeterminată (*); ^eCompușii 44 și 45 sunt enantiomeri, dar stereochemia absolută este nedeterminată (*).

METODA DE SINTEZĂ A COMPUȘILOR

5 Compușii din prezenta divulgare pot fi obținuți printr-o varietate de metode, incluzând chimia standard. Căile de sinteză adecvate sunt reprezentate în Schemele date mai jos.

10 Compușii cu Formula (I) pot fi preparați prin metode cunoscute în domeniul sintezei organice așa cum s-a stabilit în parte prin următoarele scheme de sinteză. În schemele descrise mai jos, este bine înțeles faptul că grupările de protecție pentru grupări sensibile sau reactive sunt utilizate acolo unde este necesar, în conformitate cu principii generale de chimie. Grupările de
 15 protecție sunt manipulate în conformitate cu metodele standard de sinteză organică (T. W. Greene și P. G. M. Wuts, „Protective Groups in Organic Synthesis“, ediția a treia, Wiley, New York 1999). Aceste grupări sunt îndepărtate la un stadiu convenabil al sintezei compusului utilizând metode care sunt cu ușurință evidente pentru cei calificați în domeniu. Selecția procedeeilor, precum și condițiile de reacție și ordinea de executare a lor, vor fi în concordanță cu prepararea compuşilor cu Formula (I).

20 Cei calificați în domeniu vor recunoaște dacă în compușii cu Formula (I) există un stereocentru. Când un compus este dorit ca enantiomer sau diastereomer unic, el poate fi obținut prin sinteză stereospecifică sau prin rezoluția produsului final sau a oricărui intermediar convenabil. De exemplu, compușii cu Formula (I) enantiomeric puri pot fi preparați utilizând blocuri de construcție chirale enantiomeric pure. Alternativ, amestecurile racemice ale compuşilor finali sau un amestec racemic dintr-un intermediar avansat pot fi supuse la purificare chirală așa cum s-a descris în acest document mai jos, pentru a livra intermediarii sau compușii finali enantiomeric puri doriți. În cazurile în care un intermediar avansat este purificat în enantiomerii lui individuali, fiecare enantiomer individual poate fi preluat separat pentru a livra compuși cu
 25 Formula (I) enantiomeric puri. Rezoluția produsului final, a unui intermediar, sau a materiei prime poate fi efectuată prin orice metodă adecvată cunoscută în domeniu. Vezi, de exemplu, „Stereochemistry of Organic Compounds“ de E. L. Eliel, S. H. Wilen, și L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994). Stereochemia absolută a compuşilor obținuți prin rezoluție chirală sau purificare chirală poate, sau nu poate fi determinată. Compușii enantiomeric puri cu stereochemie absolută nedeterminată au fost desenați ca enantiomer unic ales arbitrar și sunt marcați în acest
 30 document cu un asterisc (*) la carbonul chiral.

Compușii descriși în acest document pot fi obținuți de la materii prime disponibile comercial sau sintetizate, utilizând procedee organice, anorganice, și/sau enzimatiche cunoscute.

35 **Prepararea compuşilor**

Compușii din prezenta divulgare pot fi preparați în numeroase moduri bine cunoscute celor calificați în domeniul sintezei organice. Cu titlu de exemplu, compușii din prezenta divulgare pot fi sintetizați utilizând metodele descrise mai jos, împreună cu metode de sinteză cunoscute în domeniul chimiei organice de sinteză, sau variații ale acestora, așa cum se apreciază de către cei calificați în domeniu. Metodele preferate includ dar nu sunt limitate la acele metode descrise în exemplele de sinteză de mai jos.

Trebuie să se înțeleagă că în descrierea și formula prezentată mai sus, diferitele grupări Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁸, R⁹, R^{9'}, R¹⁰, R^{10'}, R¹¹, R^{11'} și alte variabile sunt așa cum s-au definit mai sus, cu excepția cazului când s-a indicat altfel.

METODE DE IDENTIFICARE ȘI CARACTERIZARE A COMPUȘILOR CARE ACTIVEAZĂ PKR

În anumite realizări, Compușii care activează PKR specific (incluzând compuși cu Formula (I), precum și exemple suplimentare de astfel de compuși) pot fi identificați utilizând Protocolul de Analiză a Luminiscentei descris în Exemplul 47. Compușii care activează PKR pot fi selectați prin obținerea și analizarea datelor dintr-o curbă doză-răspuns pentru un compus, în conformitate cu Protocolul de Analiză a Luminiscentei. **FIG. 1** prezintă un exemplu de curbă doză-răspuns pentru compușii divulgați în acest document. Valorile AC₅₀ și % Nr. de ori MAX sunt independente unele de altele (adică, valoarea uneia nu o afectează pe cealaltă). În unele realizări, Compușii care activează PKR pot fi selectați pe baza % Nr de ori de creștere la o concentrație dată de compus (de exemplu, 1,54 μM) în Protocolul de Analiză a Luminiscentei. % Nr. de ori de creștere la o concentrație dată este o valoare care va fi impactată atât de potență (AC₅₀) cât și de activitate (% Nr. de ori MAX).

În unele realizări, Compusul care Activează PKR poate fi selectat ca un compus cu Formula (I) având o valoare % Nr. de ori la concentrație de compus 1,54 μM (% Nr. de ori@1,54 μM) de cel puțin 75% (de exemplu, 75%-500%, 75%-250%, sau 250%-500%) într-un test (de exemplu, de Analiză a Luminiscentei din Exemplul 47) utilizând o enzimă PKR (de exemplu, enzimă PKR de tip sălbatic, sau o mutantă a PKR relevantă clinic, cum ar fi PKR G332S sau PKR R510Q).

În unele realizări, Compușii care activează PKR au un %Nr de ori@1,54 μM de cel puțin 75% (de exemplu, 75%-500% sau 250%-500%) obținut utilizând Protocolul de Analiză a Luminiscentei din Exemplul 47. Compușii care activează PKR pot fi identificați în conformitate cu Exemplul 47 printr-o metodă cuprinzând etapele (a) incubarea unui amestec de acid fosfoenolpiruvic (PEP) și enzimă PKR (de exemplu, PKR de tip sălbatic sau o enzimă PKR mutantă relevantă clinic) cu un compus de testat la o concentrație de 1,54 μM; (b) adăugarea adenozin-5'-difosfatului (ADP) și unei compoziții raportor a luminiscentei kinazei (de exemplu, Kinase Glo Plus) la amestecul din etapa (a) în condiții eficiente pentru a induce luminiscenta în prezența unui compus de testat care este un Compus care Activează PKR; (c) măsurarea valorilor luminiscentei amestecului obținut în etapa (b); (d) determinarea valorii % Nr. de ori@1,54 μM pentru compusul de testat; și (e) identificarea compusului de testat drept Compus care Activează PKR când compusul de testat are o valoare % Nr. de ori@1,54 μM de cel puțin 75% (de exemplu, 75-500%, sau 250-500%).

METODE DE UTILIZARE A COMPUȘILOR DIVULGAȚI

Intr-un alt aspect, prezenta divulgare se referă la o metodă de activare a PKR, inclusiv la metode pentru tratarea unei boli sau tulburări la un pacient prin administrarea unei cantități eficiente terapeutic dintr-un Compus care Activează PKR divulgat în acest document. De exemplu, metoda poate cuprinde administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus cu Formula (I). În unele realizări, boala sau tulburarea este selectată din grupul constând din PKD, SCD (de ex., anemie cu celule în seceră), și talasemie (de ex., beta-talasemie). O metodă de tratare a unui pacient diagnosticat cu o boală selectată din grupul constând din PKD, SCD, și talasemie, cuprinde administrarea unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus divulgat în acest document, incluzând o cantitate eficientă terapeutic dintr-un Compus care Activează PKR cu Formula (I). O metodă de tratare a PKD cuprinde administrarea unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus divulgat în acest document, incluzând un Compus care Activează PKR cu Formula (I). O metodă de tratare a SCD cuprinde administrarea unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus divulgat în acest document, incluzând un Compus care Activează PKR cu Formula (I). O metodă de tratare a talasemiei cuprinde

administrarea unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus divulgat în acest document, incluzând un Compus care Activează PKR cu Formula (I).

5 În alte realizări, metoda cuprinde administrarea unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus cu Formula (I) pentru tratamentul unui pacient diagnosticat cu o afecțiune selectată din grupul constând din: anemie hemolitică non-sferocitică ereditară, anemie hemolitică (de ex., anemie hemolitică cronică cauzată de deficitul de fosfoglicerat kinază), sferocitoză ereditară, eliptocitoză ereditară, abetalipoproteinemie (sau sindrom Bassen-Kornzweig), hemoglobinurie paroxistică nocturnă, anemie hemolitică dobândită (de ex., anemii congenitale (de ex., enzimopatii)), sau anemia din boli cronice. În unele realizări, boala sau tulburarea este anemie hemolitică non-sperocitică ereditară. În unele realizări, boala sau tulburare este SCD (de ex., anemie cu celule în seceră) sau talasemie (de ex., beta-talasemie). În unele realizări, boala sau tulburarea este anemie hemolitică (de ex., la un pacient diagnosticat cu PKD). În unele realizări, boala sau tulburarea este beta talasemie. În unele realizări, boala sau tulburarea este SCD.

10 Un alt aspect din divulgare se referă la utilizarea unui Compus care Activează PKR pentru tratarea unei boli sau tulburări asociate cu modularea PKR și/sau PKM2. Prezenta divulgare se referă de asemenea la utilizarea unui activator al PKR și/sau PKM2 pentru prepararea unui medicament utilizat în tratamentul unei boli sau afecțiuni, în care medicamentul cuprinde un compus cu Formula (I). În alte realizări, prezenta divulgare se referă la utilizarea unui activator al PKR și/sau PKM2 pentru prepararea unui medicament utilizat în tratamentul unei boli sau afecțiuni mediate de PKR și/sau PKM2, în care medicamentul cuprinde un compus cu Formula (I). Metoda poate cuprinde administrarea către un pacient care are nevoie de un tratament pentru boli sau tulburări asociate cu modularea lui PKR și/sau PKM2, a unei cantități eficiente de compoziții și/sau compuși cu Formula (I). Metoda poate cuprinde utilizarea unui Compus care Activează PKR și/sau unui compus cu Formula (I) în prepararea unui medicament pentru tratamentul bolilor sau tulburărilor asociate cu modularea (de exemplu, activarea) PKR și/sau PKM2.

15 Intr-un alt aspect, prezenta divulgare este direcționată spre utilizarea unui Compus care Activează PKR, care tratează o boală sau tulburare asociată cu activarea PKR și/sau PKM2. Utilizarea poate cuprinde administrarea către un pacient care are nevoie de tratament pentru boli sau tulburări asociate cu modularea PKR și/sau PKM2 a unei cantități eficiente de compoziții și/sau compuși cu Formula (I). În unele realizări, boala sau tulburarea este selectată din grupul constând din SCD, anemie cu celule în seceră, talasemie (de ex., beta-talasemie), anemie hemolitică non-sferocitică ereditară, anemie hemolitică (de ex., anemie hemolitică cronică cauzată de deficitul de fosfoglicerat kinază), sferocitoză ereditară, eliptocitoză ereditară, abetalipoproteinemie (sau sindrom Bassen-Kornzweig), hemoglobinurie paroxistică nocturnă, anemie hemolitică dobândită (de ex., anemii congenitale (de ex, enzimopatii)), sau anemia din boli cronice.

20 Intr-un alt aspect, prezenta divulgare este direcționată spre o metodă de activare a PKR și/sau PKM2. Metoda implică administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente dintr-un compus cu Formula (I).

25 Intr-un alt aspect, prezenta divulgare este direcționată spre o metodă de creștere a duratei de viață a globulelor roșii sanguine la un pacient sau *ex vivo* utilizând o cantitate eficientă dintr-un Compus care Activează PKR, cum ar fi un compus cu Formula (I), sau spre utilizarea unui Compus care Activează PKR, cum ar fi un compus cu Formula (I), în prepararea unui medicament sau unei compoziții (de exemplu, reactiv) pentru creșterea duratei de viață a globulelor roșii din sange la un pacient sau utilizarea *ex vivo* a unei cantități eficiente dintr-un Compus care Activează PKR, cum ar fi compusul cu Formula (I).

30 Intr-un alt aspect, prezenta divulgare este direcționată spre o metodă de reglare a nivelurilor de 2,3-difosfoglicerat în sange la un pacient sau spre utilizarea *ex vivo* a unei cantități eficiente dintr-un Compus care Activează PKR, cum ar fi un compus cu Formula (I), sau spre utilizarea unui Compus care Activează PKR, cum ar fi un compus cu Formula (I), în prepararea unui medicament sau unei compoziții (de ex., reactiv) pentru reglarea nivelurilor de 2,3-difosfoglicerat din sange la un pacient sau *ex vivo*.

35 Intr-un alt aspect, prezenta divulgare este direcționată spre o metodă de reglare a nivelurilor de ATP în sange la un pacient sau spre utilizarea *ex vivo* a unei cantități eficiente dintr-un Compus care Activează PKR, cum ar fi un compus cu Formula (I), sau spre utilizarea unui Compus care Activează PKR, cum ar fi un compus cu Formula (I), în prepararea unui medicament sau unei compoziții (de exemplu, reactiv) pentru reglarea nivelurilor de ATP în sânge la un pacient sau *ex vivo*.

40 Intr-un alt aspect, prezenta divulgare se referă la o metodă de tratare a unei boli sau tulburări asociate cu o activitate scăzută a PKR și/sau PKM2 la un subiect care are nevoie de aceasta, metoda cuprinzând administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta a unei cantități

eficiente dintr-un compus cu Formula (I). În unele realizări, boala sau tulburarea este selectată din grupul constând din PKD, SCD, anemie cu celule în seceră, talasemie (de ex., beta-talasemie), anemie hemolitică non-sferocitică ereditară, anemie hemolitică (de ex., anemie hemolitică cronică cauzată de deficitul de fosfoglicerat kinază), sferocitoză ereditară, eliptocitoză ereditară, abetalipoproteinemie (sau sindrom Bassen-Kornzweig), hemoglobinurie paroxistică nocturnă, anemie hemolitică dobândită (de ex., anemii congenitale (de ex., enzimopatii)), sau anemia din boli cronice.

5 Intr-o altă realizare, prezenta divulgare se referă la un compus cu Formula (I) sau o compoziție farmaceutică cuprinzând un compus din prezenta divulgare și un purtător acceptabil farmaceutic utilizat pentru tratamentul SCD, anemiei cu celule în seceră, talasemiei (de ex., beta-talasemiei), anemiei hemolitice non-sferocitice ereditare, anemiei hemolitice (de ex., anemie hemolitică cronică cauzată de deficitul de fosfoglicerat kinază), sferocitozei ereditare, eliptocitozei ereditare, abetalipoprotei-nemiei (sau sindromului Bassen-Kornzweig), hemoglobinuriei nocturne paroxismale, anemiei hemolitice dobandite (de ex., anemii congenitale (de ex., enzimopatii)), sau anemiei din boli cronice.

10 Un alt aspect din divulgare este direcționat spre compoziții farmaceutice cuprinzând un compus cu Formula (I) și un purtător acceptabil farmaceutic.

Intr-un alt aspect, prezenta divulgare se referă la o metodă de tratare a cancerului. Metoda cuprinde administrarea către un pacient care necesită un tratament pentru cancer a unei cantități eficiente dintr-un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

20 Intr-un alt aspect, prezenta divulgare se referă la o metodă pentru fabricarea unui medicament pentru tratarea unei boli sau afecțiuni mediate de PKR și/sau PKM2, în care medicamentul cuprinde un compus cu Formula (I). Compozițiile pot fi preparate în conformitate cu metodele convenționale de amestecare, granulare sau respectiv acoperire, și prezentele compoziții farmaceutice pot conține de la aproximativ 0,1% până la aproximativ 99%, de la aproximativ 5% până la aproximativ 90%, sau de la aproximativ 1% până la aproximativ 20% din masă sau volum de compus divulgat.

Purtătorul acceptabil farmaceutic poate include în plus un excipient, diluant, sau surfactant. Compozițiile farmaceutice ilustrative sunt tabletele și capsulele de gelatină cuprinzând un compus din divulgare și un purtător acceptabil farmaceutic, cum ar fi a) un diluant, de ex., apă purificată, trigliceride din uleiuri, cum ar fi ulei vegetal hidrogenat sau parțial hidrogenat, sau amestecuri ale acestora, ulei de porumb, ulei de măsline, ulei de floarea soarelui, ulei de șofrănel, uleiuri de pește, cum ar fi EPA sau DHA, sau esterii sau trigliceridele lor, sau amestecuri ale acestora, acizi grași omega-3 sau derivați ai acestora, lactoză, dextroză, zaharoză, manitol, sorbitol, celuloză, sodiu, zaharină, glucoză și/sau glicină; b) un lubrifiant, de ex., silice, talc, acid stearic, sarea lui de magneziu sau de calciu, oleat de sodiu, stearat de sodiu, stearat de magneziu, benzoat de sodiu, acetat de sodiu, clorură de sodiu și/sau polietilen glicol; pentru tablete de asemenea; c) un liant, de ex., silicat de magneziu și aluminiu, pastă de amidon, gelatină, tragacanth, metilceluloză, carboximetilceluloză de sodiu, carbonat de magneziu, zaharuri naturale cum ar fi glucoză sau beta-lactoză, îndulcitori din porumb, rășini naturale și sintetice cum ar fi acacia, tragacanth sau alginat de sodiu, ceruri și/sau polivinilpirolidonă, dacă se dorește; d) un dezintegrant, de ex., amidonuri, agar, metil celuloză, bentonită, gumă xantan, acid alginic sau sarea lui de sodiu, sau amestecuri efervescente; e) absorbant, colorant, aromatizant și îndulcitor; f) un emulgator sau un agent de dispersare, cum ar fi Tween 80, Labrasol, HPMC, DOSS, caproil 909, labrafac, labrafil, peceol, transcutool, capmul MCM, capmul PG-12, captex 355, gelucir, vitamină E TGPS sau alt emulgator acceptabil; și/sau g) un agent care ameliorează absorbția compusului cum ar fi ciclodextrină, hidroxipropil-ciclodextrină, PEG400, PEG200.

Administrarea injectabilă parentală este utilizată în general pentru injecții subcutanate, intramusculare sau intravenoase și perfuzii. Injectabilele pot fi preparate în forme convenționale, fie ca soluții sau suspensii lichide fie ca forme solide adecvate pentru dizolvare în lichid înainte de injecție. Lichidele, în special compozițiile injectabile, pot fi preparate, de exemplu, prin dizolvare, dispersie, etc. De exemplu, compusul divulgat este dizolvat în, sau amestecat cu un solvent acceptabil farmaceutic cum ar fi, de exemplu, apă, soluție salină, dextroză apoasă, glicerol și etanol, pentru a forma prin urmare o soluție sau suspensie izotonică injectabilă. Proteinele cum ar fi albumină, particulele chilomicronice, sau proteinele din ser pot fi utilizate pentru a solubiliza compuşii divulgați. Compuşii divulgați pot fi de asemenea administrați în forma de sisteme de livrare lipozomale, cum ar fi vezicule unilamelare mici, vezicule unilamelare mari și vezicule multilamelare. Lipozomii pot fi formați dintr-o varietate de fosfolipide, conținând colesterol, stearilamină sau fosfatidilcolină. În unele realizări, un film de componente lipidice este hidratat cu o soluție apoasă de medicament pentru a forma stratul lipidic de incapsulare a medicamentului, așa cum s-a descris în Brevetul S.U.A. nr. 5262564. Compuşii divulgați pot fi de asemenea formulați

ca supozitoare care pot fi preparate din emulsii sau suspensii grase utilizand polialchilen glicoli cum ar fi propilen glicol, ca purtător.

Compușii divulgați pot fi de asemenea livrați prin utilizarea anticorpilor monoclonali ca purtători individuali la care compușii divulgați sunt cuplați. Compușii divulgați pot fi de asemenea cuplați cu polimeri solubili ca purtători ai medicamentului vizat. Astfel de polimeri pot include polivinilpirolidonă, copolimeri ai piranului, polihidroxiopropilmetacrilamidă-fenol, polihidroxiethylspanamidă-fenol, sau polietilen-oxidpolilizină substituită cu resturi palmitoil. Mai mult, compușii divulgați pot fi cuplați la o clasă de polimeri biodegradabili utili în obținerea unui medicament cu eliberare controlată, de exemplu, acid polilactic, poliepsilon caprolactonă, acid polihidroxi butiric, poliortoesteri, poliacetali, polidihidropirani, policianoacriilați și copolimeri bloc reticulați sau amfipatici din hidrogeluri. Într-o realizare, compușii divulgați nu sunt legați covalent la un polimer, de ex., un polimer de acid policarboxilic, sau un poli-acrilat.

Administrarea compușilor divulgați poate fi realizată prin orice mod de administrare pentru agenți terapeutici. Aceste moduri includ administrare sistemică sau locală cum ar fi orală, nazală, parenterală, transdermică, subcutanată, vaginală, bucală, rectală sau moduri de administrare topică.

În funcție de modul de administrare dorit, compozițiile divulgate pot fi în formă de dozare solidă, semi-solidă sau lichidă, cum ar fi, de exemplu, injectabile, tablete, supozitoare, pilule, capsule cu eliberare în timp, elixire, tincturi, emulsii, siropuri, pulberi, lichide și suspensii, uneori în doze unice și în concordanță cu practicile farmaceutice convenționale. În mod asemănător, ele pot fi administrate de asemenea în formă intravenoasă (atât bolus cât și perfuzie), intraperitoneală, subcutanată sau intramusculară, și în toate formele de utilizare bine cunoscute de cei calificați în domeniul farmaceutic.

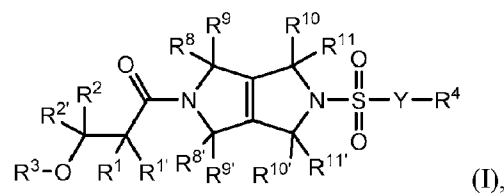
Compușii din prezenta divulgare pot fi administrați în cantități eficiente pentru a trata o boală sau tulburare la subiecți. Regimul de dozare care utilizează compusul divulgat este selectat în conformitate cu o varietate de factori incluzând tipul, speciile, vârsta, greutatea, sexul și afecțiunea medicală a pacientului; severitatea afecțiunii de tratat; calea de administrare; funcția renală sau hepatică a pacientului; și compusul particular divulgat utilizat. Un medic sau veterinar având calificare obișnuită în domeniu poate determina și prescrie cu ușurință cantitatea eficientă de medicament necesar pentru a preveni, a para sau a opri evoluția afecțiunii.

Cantitățile dozei eficiente de compuși divulgați, când s-au utilizat pentru efectele indicate, variază de la aproximativ 0,5 mg până la aproximativ 5000 mg de compus divulgat necesar pentru a trata afecțiunea. Compozițiile pentru utilizare *in vivo* sau *in vitro* pot conține aproximativ 0,5, 5, 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1000, 1250, 2500, 3500, sau 5000 mg de compus divulgat, sau, variază de la o cantitate la o altă cantitate din lista de doze. Într-o realizare, compozițiile sunt în formă de tablete, care pot fi create.

Următoarele realizări numerotate, deși nelimitative, sunt exemplificatoare pentru anumite aspecte din prezenta divulgare:

1. Un compus cu Formula I:

40



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, in care:

45

Y este o legătură, $-(CR^5R^5)_1-$, $-NR^5(CR^5R^5)_1-$, sau $-O-$;

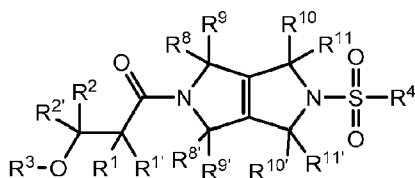
fiecare R^1 , $R^{1'}$, R^2 , și $R^{2'}$ este în mod independent $-H$, $-alchil(C_1-C_6)$, $-alchenil(C_2-C_6)$, $-alchinil(C_2-C_6)$, $-cicloalchil(C_3-C_8)$, $-cicloalchenil(C_4-C_8)$, heterociclic, aril, heteroaril, halogen, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^5$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^5$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)R^5$, $-C(O)R^5$, sau $-C(O)OR^5$, în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, cicloalchenil, heterociclic, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^5$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^5$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)R^5$, și $-C(O)R^5$;

50

- sau R^1 și R^1 , sau R^2 și R^2 , împreună cu atomul la care ei sunt atașați, pot să se combine pentru a forma inel cicloalchil(C_3-C_8), heterociclu, spirociclu(C_3-C_8) sau spiroheterociclu cu 5 până la 8 membri;
- 5 sau R^1 și R^2 , împreună cu atomul la care ei sunt atașați, pot să se combine pentru a forma un cicloalchil(C_3-C_8) sau heterociclu cu 3 până la 8 membri;
- 10 R^3 este în mod independent -H, -alchil(C_1-C_6), -alchenil(C_2-C_6), -alchinil(C_2-C_6), -cicloalchil(C_3-C_8), -cicloalchenil(C_4-C_8), heterocicli, aril, heteroaril, -S(O) $_2$ R 5 , -S(O) $_2$ NR 5 R 5 , -S(O)R 5 , -S(O)NR 5 R 5 , -C(O)R 5 , sau -C(O)OR 5 , în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, cicloalchenil, heterocicli, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -R 5 , -OR 5 , -SR 5 , -NO $_2$, -NR 5 R 5 , -S(O) $_2$ R 5 , -S(O) $_2$ NR 5 R 5 , -S(O)R 5 , -S(O)NR 5 R 5 , -NR 5 S(O) $_2$ R 5 , -NR 5 S(O)R 5 , -C(O)R 5 , și -C(O)OR 5 ;
- 15 sau R^2 și R^3 , împreună cu atomul la care ei sunt atașați, pot să se combine pentru a forma un inel heterociclic cu 5 până la 8 membri;
- 15 sau R^1 și R^3 , împreună cu atomul la care ei sunt atașați, pot să se combine pentru a forma un inel heterociclic cu 5 până la 8 membri, fuzionat opțional la un inel aril sau heteroaril;
- 20 R^4 este -H, -alchil(C_1-C_6), -alchenil(C_2-C_6), -alchinil(C_2-C_6), -cicloalchil(C_3-C_8), -cicloalchenil(C_4-C_8), heterocicli, aril, heteroaril, halogen, -CN, -OR 5 , -SR 5 , -NO $_2$, -NR 5 R 5 , -S(O) $_2$ R 5 , -S(O) $_2$ NR 5 R 5 , -S(O)R 5 , -S(O)NR 5 R 5 , -NR 5 S(O) $_2$ R 5 , -NR 5 S(O)R 5 , -C(O)R 5 , sau -C(O)OR 5 , în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, cicloalchenil, heterocicli, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -R 5 , -OR 5 , -SR 5 , -NO $_2$, -NR 5 R 5 , -S(O) $_2$ R 5 , -S(O) $_2$ NR 5 R 5 , -S(O)R 5 , -S(O)NR 5 R 5 , -NR 5 S(O) $_2$ R 5 , -NR 5 S(O)R 5 , -C(O)R 5 , și -C(O)OR 5 ;
- 25 fiecare R 5 și R 5 este în mod independent, la fiecare apariție, -H, -alchil(C_1-C_6), -alchenil(C_2-C_6), -alchinil(C_2-C_6), -cicloalchil(C_3-C_8), -cicloalchenil(C_4-C_8), heterocicli, aril, heteroaril, halogen, -CN, -OR 6 , -SR 6 , -NO $_2$, -NR 6 R 6 , -S(O) $_2$ R 6 , -S(O) $_2$ NR 6 R 6 , -S(O)R 6 , -S(O)NR 6 R 6 , -NR 6 S(O) $_2$ R 6 , -NR 6 S(O)R 6 , -C(O)R 6 , sau -C(O)OR 6 , în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, cicloalchenil, heterocicli, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -R 6 , -OR 6 , -SR 6 , -NO $_2$, -NR 6 R 6 , -S(O) $_2$ R 6 , -S(O) $_2$ NR 6 R 6 , -S(O)R 6 , -S(O)NR 6 R 6 , -NR 6 S(O) $_2$ R 6 , -NR 6 S(O)R 6 , -C(O)R 6 , și -C(O)OR 6 ;
- 30 sau doi R 5 pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel aril substituit opțional cu unul sau mai mulți R 6 ; sau doi R 5 pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel heteroaril substituit opțional cu unul sau mai mulți R 6 ; sau doi R 5 pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel cicloalchil(C_3-C_8) substituit opțional cu unul sau mai mulți R 6 ; sau doi R 5 pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel heterocicloalchil substituit opțional cu unul sau mai mulți R 6 ; sau doi R 5 pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel aril substituit opțional cu unul sau mai mulți R 6 ; sau doi R 5 pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel heteroaril substituit opțional cu unul sau mai mulți R 6 ; sau doi R 5 pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel cicloalchil(C_3-C_8) substituit opțional cu unul sau mai mulți R 6 ; sau doi R 5 pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel heterocicloalchil substituit opțional cu unul sau mai mulți R 6 ;
- 45 fiecare R 6 și R 6 este în mod independent, la fiecare apariție, -H, -alchil(C_1-C_6), -alchenil(C_2-C_6), -alchinil(C_2-C_6), -cicloalchil(C_3-C_8), -cicloalchenil(C_4-C_8), heterocicli, aril, heteroaril, halogen, -CN, -OR 7 , -SR 7 , -NO $_2$, -NR 7 R 7 , -S(O) $_2$ R 7 , -S(O) $_2$ NR 7 R 7 , -S(O)R 7 , -S(O)NR 7 R 7 , -NR 7 S(O) $_2$ R 7 , -NR 7 S(O)R 7 , -C(O)R 7 , sau -C(O)OR 7 , în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, cicloalchenil, heterocicli, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -R 7 , -OR 7 , -SR 7 , -NO $_2$, -NR 7 R 7 , -S(O) $_2$ R 7 , -S(O) $_2$ NR 7 R 7 , -S(O)R 7 , -S(O)NR 7 R 7 , -NR 7 S(O) $_2$ R 7 , -NR 7 S(O)R 7 , și -C(O)OR 7 ;
- 50 fiecare R 7 și R 7 este în mod independent, la fiecare apariție, -H, -alchil(C_1-C_6), -alchenil(C_2-C_6), -alchinil(C_2-C_6), -cicloalchil(C_3-C_8), -cicloalchenil(C_4-C_8), heterocicli, aril, heteroaril, halogen, -CN, -OH, -SH, -NO $_2$, -NH $_2$, -S(O) $_2$ H, -S(O) $_2$ NH $_2$, -S(O)H, -S(O)NH $_2$, -NHS(O) $_2$ H, -NHS(O)H, -C(O)H, sau -C(O)OH, în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, cicloalchenil, heterocicli, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -OH, -SH, -NO $_2$, -NH $_2$, -S(O) $_2$ H, -S(O) $_2$ NH $_2$, -S(O)H, -S(O)NH $_2$, -NHS(O) $_2$ H, -NHS(O)H, -C(O)H, și -C(O)OH;
- 60 C(O)OH;

- 5 fiecare R^8 , R^8 , R^9 , R^9 , R^{10} , R^{10} , R^{11} , și R^{11} este în mod independent, la fiecare apariție, -H, -alchil(C_1-C_6), -alchenil(C_2-C_6), -alchinil(C_2-C_6), -cicloalchil(C_3-C_8), sau -cicloalchenil(C_4-C_8), în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil și cicloalchenil, este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, - R^7 , - OR^7 , - SR^7 , - NO_2 , - NR^7R^7 , - $S(O)_2R^7$, - $S(O)_2NR^7R^7$, - $S(O)R^7$, - $S(O)NR^7R^7$, - $NR^7S(O)_2R^7$, - $NR^7S(O)R^7$, - $C(O)R^7$, și - $C(O)OR^7$;
- și
t este 0, 1, 2, sau 3.

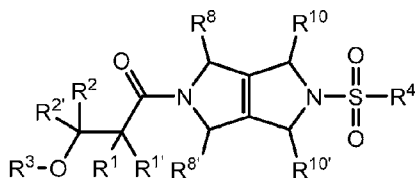
- 10 2. Compusul din realizarea 1, având Formula (Ia):



(Ia);

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

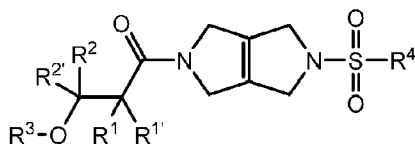
- 15 3. Compusul din realizarea 1 sau 2, având Formula (Ib):



(Ib);

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

- 20 4. Compusul din oricare dintre realizările 1-3, având Formula (Ic):

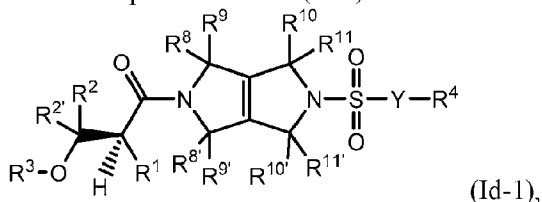


(Ic);

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

- 25 5. Compusul din oricare dintre realizările 1-4, în care R^1 și $R^{1'}$ sunt fiecare în mod independent hidrogen, -alchil(C_1-C_6) substituit opțional, aril substituit opțional, sau heteroaril substituit opțional, sau în care R^1 și $R^{1'}$, luați împreună cu atomii la care ei sunt atașați, formează un -cicloalchil(C_3-C_4) substituit opțional.
- 30 6. Compusul din oricare dintre realizările 1-5, în care R^2 și $R^{2'}$ sunt fiecare în mod independent hidrogen sau -alchil(C_1-C_6) substituit opțional.
7. Compusul din oricare dintre realizările 1-6, în care R^3 este hidrogen sau -alchil(C_1-C_6) substituit opțional.
8. Compusul din oricare dintre realizările 1-7, în care R^3 este hidrogen.
- 35 9. Compusul din oricare dintre realizările 1-4, în care R^3 și unul dintre R^1 sau $R^{1'}$, luați împreună cu atomii la care ei sunt atașați, formează un inel heterociclic cu 5-6 membri substituit opțional.
10. Compusul din oricare dintre realizările 1-4, în care R^1 și $R^{1'}$ sunt fiecare în mod independent hidrogen sau fenil sau piridil substituiți opțional; R^2 și $R^{2'}$ sunt fiecare în mod independent hidrogen; și R^3 este hidrogen sau -alchil(C_1-C_6) substituit opțional.
- 40 11. Compusul din oricare dintre realizările 1-4, în care R^1 și $R^{1'}$ sunt fiecare în mod independent hidrogen sau fenil sau piridil substituiți opțional; R^2 și $R^{2'}$ sunt fiecare în mod independent hidrogen; și R^3 este hidrogen.

12. Compusul din oricare dintre realizările 1-4, în care R⁴ este aril sau heteroaril substituiți opțional.
13. Compusul din realizarea 12, în care arilul sau heteroarilul este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -R⁵, -OR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁵, -S(O)NR⁵R⁵, și -C(O)R⁵.
14. Compusul din realizarea 12, în care doi R⁵ pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel aril substituit opțional cu unul sau mai mulți R⁶.
15. Compusul din realizarea 12, în care doi R⁵ pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel heteroaril substituit opțional cu unul sau mai mulți R⁶.
16. Compusul din realizarea 12, în care doi R⁵ pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel cicloalchil(C₃-C₈) substituit opțional cu unul sau mai mulți R⁶.
17. Compusul din realizarea 12, în care doi R⁵ pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel heterocicloalchil substituit opțional cu unul sau mai mulți R⁶.
18. Compusul din realizarea 1, în care Y este -CR⁵R⁵-.
19. Compusul din realizarea 1, în care Y este -NR⁵(CR⁵R⁵)_t-.
20. Compusul din realizarea 1, în care Y este -O-.
21. Un compus cu Formula (Id-1):

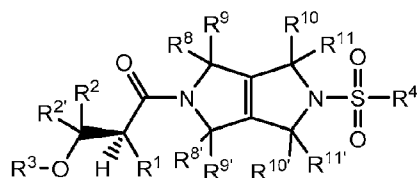


- 20 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

- Y este o legătură, -(CR⁵R⁵)_t-, -NR⁵(CR⁵R⁵)_t-, sau -O-;
- R¹ este -alchil(C₁-C₆), -alchenil(C₂-C₆), -alchinil(C₂-C₆), -cicloalchil(C₃-C₈), -cicloalchenil(C₄-C₈), heterociclic, aril, heteroaril, halogen, -CN, -OR⁵, -SR⁵, -NO₂, -NR⁵R⁵, -S(O)₂R⁵, -S(O)₂NR⁵R⁵, -S(O)R⁵, -S(O)NR⁵R⁵, -NR⁵S(O)₂R⁵, -C(O)R⁵, sau -C(O)OR⁵, în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, cicloalchenil, heterociclic, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -R⁵, -OR⁵, -SR⁵, -NO₂, -NR⁵R⁵, -S(O)₂R⁵, -S(O)₂NR⁵R⁵, -S(O)R⁵, -S(O)NR⁵R⁵, -NR⁵S(O)₂R⁵, -C(O)R⁵, și -C(O)OR⁵;
- fiecare R² și R^{2'} este în mod independent -H, -alchil(C₁-C₆), -alchenil(C₂-C₆), -alchinil(C₂-C₆), -cicloalchil(C₃-C₈), -cicloalchenil(C₄-C₈), heterociclic, aril, heteroaril, halogen, -CN, -OR⁵, -SR⁵, -NO₂, -NR⁵R⁵, -S(O)₂R⁵, -S(O)₂NR⁵R⁵, -S(O)R⁵, -S(O)NR⁵R⁵, -NR⁵S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)R⁵, -C(O)R⁵, sau -C(O)OR⁵, în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, cicloalchenil, heterociclic, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -R⁵, -OR⁵, -SR⁵, -NO₂, -NR⁵R⁵, -S(O)₂R⁵, -S(O)₂NR⁵R⁵, -S(O)R⁵, -S(O)NR⁵R⁵, -NR⁵S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)R⁵, C(O)R⁵, și -C(O)OR⁵; sau R² și R^{2'}, împreună cu atomul la care ei sunt atașați, pot să se combine pentru a forma un inel -cicloalchil(C₃-C₈), heterociclic, spirociclic(C₅-C₈) sau spiroheterociclic cu 5 până la 8 membri;
- sau R¹ și R², împreună cu atomul la care ei sunt atașați, pot să se combine pentru a forma un -cicloalchil(C₃-C₈) sau heterociclic cu 3 până la 8 membri;
- R³ este în mod independent -H, -alchil(C₁-C₆), -alchenil(C₂-C₆), -alchinil(C₂-C₆), -cicloalchil(C₃-C₈), -cicloalchenil(C₄-C₈), heterociclic, aril, heteroaril, -S(O)₂R⁵, -S(O)₂NR⁵R⁵, -S(O)R⁵, -S(O)NR⁵R⁵, -C(O)R⁵, sau -C(O)OR⁵, în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, cicloalchenil, heterociclic, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -R⁵, -OR⁵, -SR⁵, -NO₂, -NR⁵R⁵, -S(O)₂R⁵, -S(O)₂NR⁵R⁵, -S(O)R⁵, -S(O)NR⁵R⁵, -NR⁵S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)R⁵, C(O)R⁵, și -C(O)OR⁵;
- sau R² și R³, împreună cu atomul la care ei sunt atașați, pot să se combine pentru a forma un inel heterociclic cu 5 până la 8 membri;
- sau R¹ și R³, împreună cu atomul la care ei sunt atașați, pot să se combine pentru a forma un inel heterociclic cu 5 până la 8 membri, fuzionat opțional la un inel aril sau heteroaril;
- R⁴ este -H, -alchil(C₁-C₆), -alchenil(C₂-C₆), -alchinil(C₂-C₆), -cicloalchil(C₃-C₈), -cicloalchenil(C₄-C₈), heterociclic, aril, heteroaril, halogen, -CN, -OR⁵, -SR⁵, -NO₂, -

- NR⁵R⁵, -S(O)₂R⁵, -S(O)₂NR⁵R⁵, -S(O)R⁵, -S(O)NR⁵R⁵, -NR⁵S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)R⁵, -C(O)R⁵, sau -C(O)OR⁵, in care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, cicloalchenil, heterociclii, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -R⁵, -OR⁵, -SR⁵, -NO₂, -NR⁵R⁵, -S(O)₂R⁵, -S(O)₂NR⁵R⁵, -S(O)R⁵, -S(O)NR⁵R⁵, -NR⁵S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)R⁵, -C(O)R⁵, și -C(O)OR⁵;
- 5 fiecare R⁵ și R⁵ este în mod independent, la fiecare apariție, -H, -alchil(C₁-C₆), -alchenil(C₂-C₆), -alchinil(C₂-C₆), -cicloalchil(C₃-C₈), -cicloalchenil(C₄-C₈), heterociclii, aril, heteroaril, halogen, -CN, -OR⁶, -SR⁶, -NO₂, -NR⁶R⁶, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NR⁶R⁶, -S(O)R⁶, -S(O)NR⁶R⁶, -NR⁶S(O)₂R⁶, -NR⁶S(O)R⁶, -C(O)R⁶, sau -C(O)OR⁶, in care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, cicloalchenil, heterociclii, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -R⁶, -OR⁶, -SR⁶, -NO₂, -NR⁶R⁶, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NR⁶R⁶, -S(O)R⁶, -S(O)NR⁶R⁶, -NR⁶S(O)₂R⁶, -NR⁶S(O)R⁶, -C(O)R⁶, și -C(O)OR⁶;
- 10 sau doi R⁵ pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel aril substituit opțional cu unul sau mai mulți R⁶; sau doi R⁵ pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel heteroaril substituit opțional cu unul sau mai mulți R⁶; sau doi R⁵ pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel cicloalchil(C₃-C₈) substituit opțional cu unul sau mai mulți R⁶; sau doi R⁵ pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel heterocicloalchil substituit opțional cu unul sau mai mulți R⁶;
- 15 sau doi R⁵ pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel aril substituit opțional cu unul sau mai mulți R⁶; sau doi R⁵ pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel heteroaril substituit opțional cu unul sau mai mulți R⁶; sau doi R⁵ pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel cicloalchil(C₃-C₈) substituit opțional cu unul sau mai mulți R⁶; sau doi R⁵ pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel heterocicloalchil substituit opțional cu unul sau mai mulți R⁶;
- 20 fiecare R⁶ și R⁶ este în mod independent, la fiecare apariție, -H, -alchil(C₁-C₆), -alchenil(C₂-C₆), -alchinil(C₂-C₆), -cicloalchil(C₃-C₈), -cicloalchenil(C₄-C₈), heterociclii, aril, heteroaril, halogen, -CN, -OR⁷, -SR⁷, -NO₂, -NR⁷R⁷, -S(O)₂R⁷, -S(O)₂NR⁷R⁷, -S(O)R⁷, -S(O)NR⁷R⁷, -NR⁷S(O)₂R⁷, -NR⁷S(O)R⁷, -C(O)R⁷, sau -C(O)OR⁷, in care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, cicloalchenil, heterociclii, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -R⁷, -OR⁷, -SR⁷, -NO₂, -Nk⁷R⁷, -S(O)₂R⁷, -S(O)₂NR⁷R⁷, -S(O)R⁷, -S(O)NR⁷R⁷, -Nk⁷S(O)₂R⁷, -NR⁷S(O)R⁷, -C(O)R⁷, și -C(O)OR⁷;
- 25 fiecare R⁷ și R⁷ este în mod independent, la fiecare apariție, -H, -alchil(C₁-C₆), -alchenil(C₂-C₆), -alchinil(C₂-C₆), -cicloalchil(C₃-C₈), -cicloalchenil(C₄-C₈), heterociclii, aril, heteroaril, halogen, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, -S(O)₂H, -S(O)₂NH₂, -S(O)H, -S(O)NH₂, -NHS(O)₂H, -NHS(O)H, -C(O)H, sau -C(O)OH, in care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, cicloalchenil, heterociclii, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, -S(O)₂H, -S(O)₂NH₂, -S(O)H, -S(O)NH₂, -NHS(O)₂H, -NHS(O)H, -C(O)H, și -C(O)OH;
- 30 fiecare R⁸, R⁸, R⁹, R⁹, R¹⁰, R¹⁰, R¹¹, și R¹¹ este în mod independent, la fiecare apariție, -H, -alchil(C₁-C₆), -alchenil(C₂-C₆), -alchinil(C₂-C₆), -cicloalchil(C₃-C₈), sau -cicloalchenil(C₄-C₈), in care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil și cicloalchenil, este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -R⁷, -OR⁷, -SR⁷, -NO₂, -NR⁷R⁷, -S(O)₂R⁷, -S(O)₂NR⁷R⁷, -S(O)R⁷, -S(O)NR⁷R⁷, -NR⁷S(O)₂R⁷, -NR⁷S(O)R⁷, -C(O)R⁷, și -C(O)OR⁷;
- și
t este 0, 1, 2, sau 3.
- 50

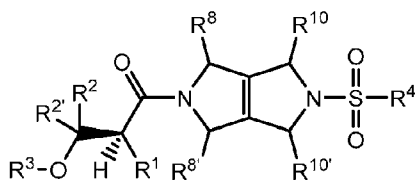
22. Compusul din realizarea 21, avand Formula (Ia-1):



(Ia-1);

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

23. Compusul din realizările 21 sau 22, având Formula (Ib-1):

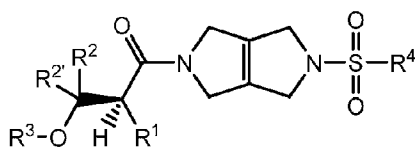


(Ib-1);

5

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

24. Compusul din oricare dintre realizările 21-23, având Formula (Ic-1):



(Ic-1);

10

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

25. Compusul din oricare dintre realizările 21-24, in care R¹ este substituit opțional -
alchil(C₁-C₆), aril substituit opțional, sau heteroaril substituit opțional.

15

26. Compusul din oricare dintre realizările 21-25, in care R² și R^{2'} sunt fiecare in mod independent
hidrogen sau -alchil(C₁-C₆) substituit opțional.

27. Compusul din oricare dintre realizările 21-26, in care R³ este hidrogen sau -
alchil(C₁-C₆) substituit opțional.

28. Compusul din oricare dintre realizările 21-27, in care R³ este hidrogen.

20

29. Compusul din oricare dintre realizările 21-24, in care R³ și R¹ luați împreună cu atomii la care
ei sunt atașați, formează un inel heterociclic cu 5-6 membri substituit opțional.

30. Compusul din oricare dintre realizările 21-24, in care R¹ este fenil sau piridil substituiți
opțional; R² și R^{2'} sunt fiecare în mod independent hidrogen; și R³ este hidrogen sau -alchil(C₁-C₆)
substituit opțional.

25

31. Compusul din oricare dintre realizările 21-24, in care R¹ este fenil sau piridil substituiți
opțional; R² și R^{2'} sunt fiecare în mod independent hidrogen; și R³ este hidrogen.

32. Compusul din oricare dintre realizările 21-31, in care R⁴ este aril sau heteroaril substituiți
opțional.

33. Compusul din realizarea 32, în care arilul sau heteroarilul este substituit opțional cu unul sau
mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -R⁵, -
OR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁵, -S(O)NR⁵R⁵, și -C(O)R⁵.

30

34. Compusul din realizarea 32, in care doi R⁵ pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei
sunt atașați formează un inel aril substituit opțional cu unul sau mai mulți R⁶.

35. Compusul din realizarea 32, in care doi R⁵ pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei
sunt atașați formează un inel heteroaril substituit opțional cu unul sau mai mulți R⁶.

35

36. Compusul din realizarea 32, in care doi R⁵ pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei
sunt atașați formează un inel cicloalchil(C₃-C₈) substituit opțional cu unul sau mai mulți R⁶.

37. Compusul din realizarea 32, in care doi R⁵ pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei
sunt atașați formează un inel heterocicloalchil substituit opțional cu unul sau mai mulți R⁶.

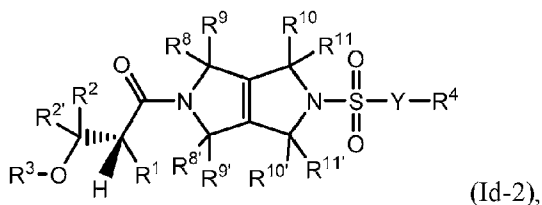
38. Compusul din realizarea 21, in care Y este -CR⁵R⁵-.

40

39. Compusul din realizarea 21, in care Y este -NR⁵(CR⁵R⁵)-.

40. Compusul din realizarea 21, in care Y este -O-.

41. Un compus cu Formula (Id-2):

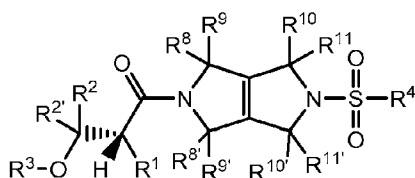


sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia,
5 in care:

- Y este o legătură, $-(CR^5R^5)_{1-7}$, $-NR^5(CR^5R^5)_{1-7}$, sau $-O-$;
 R^1 este -alchil(C_1-C_6), -alchenil(C_2-C_6), -alchinil(C_2-C_6), -cicloalchil(C_3-C_8),
 10 cicloalchenil(C_4-C_8), heterocicil, aril, heteroaril, halogen, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$,
 $-NR^5R^5$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^5$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)R^5$, $-C(O)R^5$,
 sau $-C(O)OR^5$, in care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, cicloalchenil, heterocicil, aril,
 sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul
 constand din oxo, halogen, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^5$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$,
 15 $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^5$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)R^5$, $-C(O)R^5$, și $-C(O)OR^5$;
 fiecare R^2 și R^2 este in mod independent $-H$, -alchil(C_1-C_6), -alchenil(C_2-C_6),
 20 alchinil(C_2-C_6), -cicloalchil(C_3-C_8), -cicloalchenil(C_4-C_8), heterocicil, aril, heteroaril, halogen,
 $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^5$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^5$,
 $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)R^5$, $-C(O)R^5$, sau $-C(O)OR^5$, in care fiecare alchil, alchenil, alchinil,
 cicloalchil, cicloalchenil, heterocicil, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai
 25 mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$,
 $-NR^5R^5$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^5$, $-NR^5S(O)_2R^5$,
 $-NR^5S(O)R^5$, $-C(O)R^5$, și $-C(O)OR^5$; sau R^2 și R^2 , împreună cu atomul la care ei sunt atașați, pot să
 se combine pentru a forma inel -cicloalchil(C_3-C_8), heterociclu, spirociclu(C_5-C_8) sau
 spiroheterociclu cu 5 până la 8 membri;
 30 sau R^1 și R^2 , împreună cu atomul la care ei sunt atașați, pot să se combine pentru a forma un
 cicloalchil(C_3-C_8) sau heterociclu cu 3 până la 8 membri;
 R^3 este in mod independent $-H$, -alchil(C_1-C_6), -alchenil(C_2-C_6), -alchinil(C_2-C_6), -cicloalchil(C_3-
 C_8), -cicloalchenil(C_4-C_8), heterocicil, aril, heteroaril, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$,
 35 $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^5$, $-C(O)R^5$, sau $-C(O)OR^5$, in care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil,
 cicloalchenil, heterocicil, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți
 substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-C(O)R^5$, și
 $-C(O)OR^5$; $S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^5$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)R^5$,
 sau R^2 și R^3 , împreună cu atomul la care ei sunt atașați, pot să se combine pentru a forma un inel
 heterociclic cu 5 până la 8 membri;
 40 sau R^1 și R^3 , împreună cu atomul la care ei sunt atașați, pot să se combine pentru a forma un inel
 heterociclic cu 5 până la 8 membri, fuzionat opțional la un inel aril sau heteroaril;
 R^4 este $-H$, -alchil(C_1-C_6), -alchenil(C_2-C_6), -alchinil(C_2-C_6), -cicloalchil(C_3-C_8),
 45 cicloalchenil(C_4-C_8), heterocicil, aril, heteroaril, halogen, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$,
 $-NR^5R^5$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^5$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)R^5$,
 $-C(O)R^5$, sau $-C(O)OR^5$, in care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, cicloalchenil,
 heterocicil, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați
 din grupul constand din oxo, halogen, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^5$, $-S(O)_2R^5$,
 50 $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^5$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)R^5$, $-C(O)R^5$, și
 $-C(O)OR^5$;
 fiecare R^5 și R^5 este in mod independent, la fiecare apariție, $-H$, -alchil(C_1-C_6), -alchenil(C_2-C_6),
 45 alchinil(C_2-C_6), -cicloalchil(C_3-C_8), -cicloalchenil(C_4-C_8), heterocicil, aril, heteroaril, halogen,
 $-CN$, $-OR^6$, $-SR^6$, $-NO_2$, $-NR^6R^6$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)_2NR^6R^6$, $-S(O)R^6$, $-S(O)NR^6R^6$, $-NR^6S(O)_2R^6$,
 $-NR^6S(O)R^6$, $-C(O)R^6$, sau $-C(O)OR^6$, in care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil,
 cicloalchenil, heterocicil, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți
 50 substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, $-CN$, $-R^6$, $-OR^6$, $-SR^6$, $-NO_2$,
 $-NR^6R^6$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)_2NR^6R^6$, $-S(O)R^6$, $-S(O)NR^6R^6$, $-NR^6S(O)_2R^6$,
 $-NR^6S(O)R^6$, $-C(O)R^6$, și $-C(O)OR^6$;
 sau doi R^5 pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel aril
 substituit opțional cu unul sau mai mulți R^6 ; sau doi R^5 pe atomi adiacenți împreună cu atomii la
 55 care ei sunt atașați formează un inel heteroaril substituit opțional cu unul sau mai mulți R^6 ; sau doi

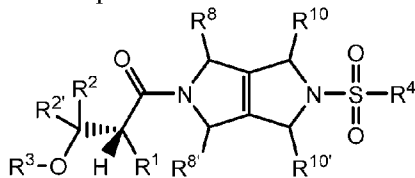
- R⁵ pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel cicloalchil(C₃-C₈) substituit opțional cu unul sau mai mulți R⁶; sau doi R⁵ pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel heterocicloalchil substituit opțional cu unul sau mai mulți R⁶; sau doi R⁵ pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel aril substituit opțional cu unul sau mai mulți R⁶; sau doi R⁵ pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel heteroaril substituit opțional cu unul sau mai mulți R⁶; sau doi R⁵ pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel cicloalchil(C₃-C₈) substituit opțional cu unul sau mai mulți R⁶; sau doi R⁵ pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel heterocicloalchil substituit opțional cu unul sau mai mulți R⁶;
- 5 fiecare R⁶ și R^{6'} este în mod independent, la fiecare apariție, -H, -alchil(C₁-C₆), -alchenil(C₂-C₆), -alchinil(C₂-C₆), -cicloalchil(C₃-C₈), -cicloalchenil(C₄-C₈), heterocicilil, aril, heteroaril, halogen, -CN, -OR⁷, -SR⁷, -NO₂, -NR⁷R⁷, -S(O)₂R⁷, -S(O)₂NR⁷R⁷, -S(O)R⁷, -S(O)NR⁷R⁷, -NR⁷S(O)₂R⁷, -NR⁷S(O)R⁷, -C(O)R⁷, sau -C(O)OR⁷, in care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, cicloalchenil, heterocicilil, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -R⁷, -OR⁷, -SR⁷, -NO₂, -NR⁷R⁷, -S(O)₂R⁷, -S(O)₂NR⁷R⁷, -S(O)R⁷, -S(O)NR⁷R⁷, -NR⁷S(O)₂R⁷, -NR⁷S(O)R⁷, și -C(O)OR⁷;
- 10 fiecare R⁷ și R⁷ este în mod independent, la fiecare apariție, -H, -alchil(C₁-C₆), -alchenil(C₂-C₆), -alchinil(C₂-C₆), -cicloalchil(C₃-C₈), -cicloalchenil(C₄-C₈), heterocicilil, aril, heteroaril, halogen, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, -S(O)₂H, -S(O)₂NH₂, -S(O)H, -S(O)NH₂, -NHS(O)₂H, O-NHS(O)H, -C(O)H, sau -C(O)OH, in care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, cicloalchenil, heterocicilil, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, -S(O)₂H, -S(O)₂NH₂, -S(O)H, -S(O)NH₂, -NHS(O)₂H, -NHS(O)H, -C(O)H, și -C(O)OH;
- 15 fiecare R⁸, R⁸, R⁹, R⁹, R¹⁰, R¹⁰, R¹¹, și R¹¹ este în mod independent, la fiecare apariție, -H, -alchil(C₁-C₆), -alchenil(C₂-C₆), -alchinil(C₂-C₆), -cicloalchil(C₃-C₈), sau -cicloalchenil(C₄-C₈), in care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil și cicloalchenil, este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -R⁷, -OR⁷, -SR⁷, -NO₂, -NR⁷R⁷, -S(O)₂R⁷, -S(O)₂NR⁷R⁷, -S(O)R⁷, -S(O)NR⁷R⁷, -NR⁷S(O)₂R⁷, -NR⁷S(O)R⁷, -C(O)R⁷, și -C(O)OR⁷;
- 20 și t este 0, 1, 2, sau 3.

- 35 42. Compusul din realizarea 41, avand Formula (Ia-2):



(Ia-2);

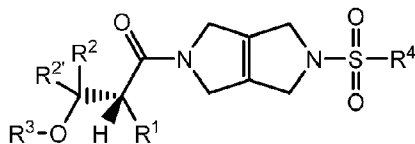
- 40 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.
43. Compusul din realizarea 41 sau 42, avand Formula (Ib-2):



(Ib-2);

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

44. Compusul din oricare dintre realizările 41-43, avand Formula (Ic-2):



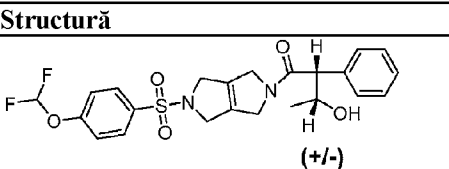
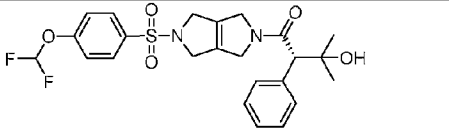
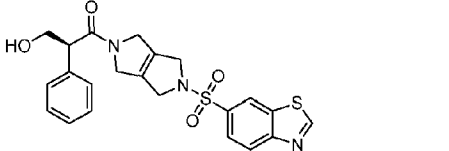
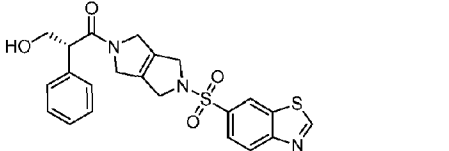
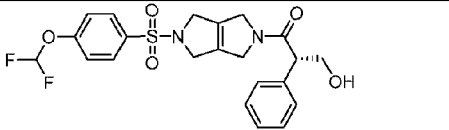
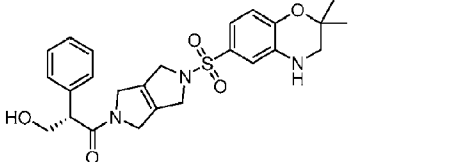
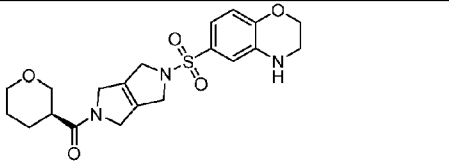
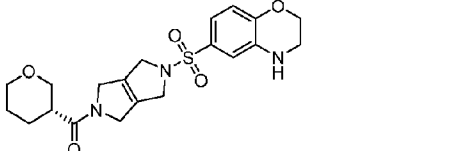
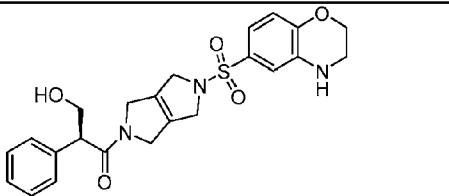
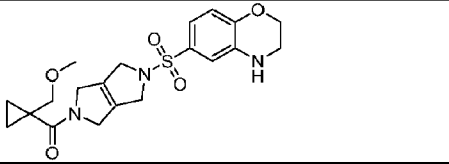
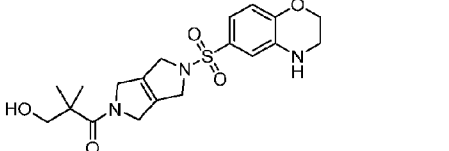
(Ic-2);

- sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.
- 5 45. Compusul din oricare dintre realizările 41-44, in care R^1 este -alchil(C_1-C_6) substituit opțional, aril substituit opțional, sau heteroaril substituit opțional.
46. Compusul din oricare dintre realizările 41-45, in care R^2 și R^2' sunt fiecare in mod independent hidrogen sau -alchil(C_1-C_6) substituit opțional.
47. Compusul din oricare dintre realizările 41-46, in care R^3 este hidrogen sau -
- 10 alchil(C_1-C_6) substituit opțional.
48. Compusul din oricare dintre realizările 41-47, in care R^3 este hidrogen.
49. Compusul din oricare dintre realizările 41-44, in care R^3 și R^1 luați împreună cu atomii la care ei sunt atașați, formează un inel heterociclic cu 5-6 membri substituit opțional.
- 15 50. Compusul din oricare dintre realizările 41-44, in care R^1 este fenil sau piridil substituiți opțional; R^2 și R^2' sunt fiecare în mod independent hidrogen; și R^3 este hidrogen sau -alchil(C_1-C_6) substituit opțional.
51. Compusul din oricare dintre realizările 41-44, in care R^1 este fenil sau piridil substituiți opțional; R^2 și R^2' sunt fiecare în mod independent hidrogen; și R^3 este hidrogen.
- 20 52. Compusul din oricare dintre realizările 41-51, in care R^4 este aril sau heteroaril substituiți opțional.
53. Compusul din realizarea 52, în care arilul sau heteroarilul este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)NR^5R^5$, și $-C(O)R^5$.
- 25 54. Compusul din realizarea 52, in care doi R^5 pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel aril substituit opțional cu unul sau mai mulți R^6 .
55. Compusul din realizarea 52, in care doi R^5 pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel heteroaril substituit opțional cu unul sau mai mulți R^6 .
56. Compusul din realizarea 52, in care doi R^5 pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel cicloalchil(C_3-C_8) substituit opțional cu unul sau mai mulți R^6 .
- 30 57. Compusul din realizarea 52, in care doi R^5 pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel heterocicloalchil substituit opțional cu unul sau mai mulți R^6 .
58. Compusul din realizarea 41, in care Y este $-CR^5R^5$.
59. Compusul din realizarea 41, in care Y este $-NR^5(CR^5R^5)_t$.
60. Compusul din realizarea 41, in care Y este -O-.
- 35 61. Un compus selectat din grupul constand din:

Exemplu	Structură	Denumire
1		(S)-1-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirolol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă
2		(R)-1-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirolol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă
3		(R)-1-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirolol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)propan-1-onă

Exemplu	Structură	Denumire
4		(S)-1-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)propan-1-onă
5		(R)-5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanonă
6		(S)-5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pyrro-2(1H)-il)(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanonă
7		1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-onă
8		1-(5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă
9		1-(5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-onă
10		1-(5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropan-1-onă
11		1-(5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-2,2-bis(hidroximetil)butan-1-onă
12		(R)-5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanonă
13		(S)-5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanonă
14		(R)-5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanonă
15		5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanonă

Exemplu	Structură	Denumire
16		(S)-5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanonă
17		(5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(1-(metoximetil)ciclopropil)metanonă
18		1-(5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă
19		1-(5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-onă
20		(R)-5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanonă
21		3-hidroxi-2,2-dimetil-1-(5-((2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)propan-1-onă
22		1-(5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-onă
23		(R)-1-(5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-onă
24		(S)-1-(5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-onă
25		1-(5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-onă
26		(2S,3R și 2R,3S)-1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă

Exemplu	Structură	Denumire
27		(2R,3R și 2S,3S)-1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilbutan-1-onă
28		(S)-1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-3-metil-2-fenilbutan-1-onă
29		(S)-1-(5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă
30		(R)-1-(5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă
31		(S)-1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă
32		(S)-1-(5-((2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă
33		(S)-5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanonă
34		(R)-5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanonă
35		(S)-1-(5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă
36		5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(1-(metoximetil)ciclopropil)metanonă
37		1-(5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-onă

Exemplu	Structură	Denumire
38		1-(5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-3-metilbutan-1-onă
39		(5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanonă
40		3-hidroxi-1-(5-((4-metoxifenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)propan-1-onă
41		(S)-1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)propan-1-onă
42		(R)-1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)propan-1-onă
43		(5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(2,3-dihidrobenzofuran-3-il)metanonă
44		(R)-(5-(piridin-2-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanonă
45		(S)-(5-(piridin-2-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanonă
46		3-hidroxi-1-(5-((4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-2-fenilpropan-1-onă
47		(5-((4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanonă
48		1-(5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă
49		1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă

Exemplu	Structură	Denumire
50		(2S)-3-hidroxi-2-fenil-1-[5-(piridin-3-sulfonyl)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirololo[3,4-c]pirol-2-il]propan-1-onă
51		(2S)-3-hidroxi-2-fenil-1-[5-(piridin-2-sulfonyl)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirololo[3,4-c]pirol-2-il]propan-1-onă
52		(2S)-3-hidroxi-2-fenil-1-(5-{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonyl}-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirololo[3,4-c]pirol-2-il)propan-1-onă
53		3-metoxi-1-(5-((4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirololo[3,4-c]pirol-2(1H)-il)propan-1-onă; și
54		1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirololo[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxiopropan-1-onă.
55		(5-(benzofuran-5-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirololo[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanonă
56		(5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirololo[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(morfolin-3-il)metanonă
57		1-(5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirololo[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-metoxipropan-1-onă
58		1-(5-(benzofuran-5-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirololo[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-metoxipropan-1-onă

62. O compoziție farmaceutică cuprinzând un compus din oricare dintre realizările 1-61 și un purtător acceptabil farmaceutic.

5 63. O metodă de tratare a unei boli sau tulburări asociate cu modularea piruvat kinazei (PKR), cuprinzând administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente dintr-un compus din oricare dintre realizările 1-61 sau o compoziție din realizarea 62.

64. O metodă de tratare a unei boli asociate cu o activitate scăzută a PKR la un subiect care are nevoie de aceasta, cuprinzând administrarea către subiect a unei cantități eficiente dintr-un compus din oricare dintre realizările 1-61 sau o compoziție din realizarea 62.

10 65. O metodă de activare a PKR, cuprinzând administrarea la un subiect care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente dintr-un compus din oricare dintre realizările 1-61 sau o compoziție din realizarea 62.

66. O metodă de creștere a duratei de viață a globulelor roșii sanguine cuprinzând administrarea la un subiect care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente dintr-un compus din oricare dintre

15 realizările 1-61 sau o compoziție din realizarea 62.

67. O metodă de reglare a nivelurilor de 2,3-difosfoglicerat în sange cuprinzând administrarea la un subiect care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente dintr-un compus din oricare dintre realizările 1-61 sau o compoziție din realizarea 62.
- 5 68. O metodă de reglare a nivelurilor de ATP în sânge cuprinzând administrarea la un subiect care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente dintr-un compus din oricare dintre realizările 1-61 sau o compoziție din realizarea 62.
69. O metodă de tratare anemiei hemolitice non-sferocitice ereditare cuprinzând administrarea la un subiect care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente dintr-un compus din oricare dintre realizările 1-61 sau o compoziție din realizarea 62.
- 10 70. O metodă de tratare a unei boli sau tulburări asociate cu niveluri crescute de 2,3-difosfoglicerat cuprinzând administrarea la un subiect care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente dintr-un compus din oricare dintre realizările 1-61 sau o compoziție din realizarea 62.
71. O metodă de tratare a unui boli sau tulburări asociate cu niveluri scăzute de ATP cuprinzând administrarea la un subiect care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente dintr-un compus din
- 15 oricare dintre realizările 1-61 sau o compoziție din realizarea 62.
72. Metoda din oricare din realizările 63-64 sau 70-71, în care boala sau tulburarea este selectată din grupul constând din boala celulelor în seceră, anemie cu celule în seceră, talasemie (de exemplu, beta-talasemie), anemie hemolitică non-sferocitică ereditară, anemie hemolitică (de ex., anemie hemolitică cronică cauzată de deficitul de fosfoglicerat kinază), sferocitoză ereditară, eliptocitoză ereditară, abetalipoproteinemie (sau sindrom Bassen-Kornzweig), hemoglobinurie paroxistică nocturnă, anemie hemolitică dobândită (de ex., anemii congenitale (de ex, enzimopatii)), sau anemia din boli cronice.
- 20 73. O metodă de tratare a unei boli sau tulburări cuprinzând administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente dintr-un compus din oricare dintre realizările 1-61 sau o compoziție din realizarea 62.
- 25 74. Metoda din realizarea 73, în care boala sau tulburarea este selectată din grupul constând din boala celulelor în seceră, anemie cu celule în seceră, talasemie (de exemplu, beta-talasemie), anemie hemolitică non-sferocitică ereditară, anemie hemolitică (de ex., anemie hemolitică cronică cauzată de deficitul de fosfoglicerat kinază), sferocitoză ereditară, eliptocitoză ereditară,
- 30 abetalipoproteinemie (sau sindrom Bassen-Kornzweig), hemoglobinurie paroxistică nocturnă, anemie hemolitică dobândită (de ex., anemii congenitale (de ex, enzimopatii)), sau anemia din boli cronice.
75. Metoda din realizarea 74, în care boala sau tulburarea este anemie cu celule în seceră.
76. Metoda din realizarea 74, în care boala sau tulburarea este anemie hemolitică.
- 35 77. Metoda din realizarea 74, în care boala sau tulburarea este beta talasemie.
78. Un Compus care Activează PKR având un % Nr. de ori@1,54 μM de cel puțin 75%, în conformitate cu Protocolul de Analiză a Luminiscenței din Exemplul 47.
79. Compusul care Activează PKR din realizarea 78 având un % Nr. de ori@1,54 μM de 75-500%.
- 40 80. Compusul care Activează PKR din realizarea 79 având un % Nr. de ori@1,54 μM de 250-500%.

EXEMPLE

45 Divulgarea este ilustrată mai departe prin următoarele exemple și scheme de sinteză, care nu trebuie să fie interpretate ca limitative ale domeniului acestei divulgări pentru procedeele specifice descrise în acest document. Trebuie să se înțeleagă că exemplele sunt furnizate pentru a ilustra anumite realizări și că prin urmare nu se intenționează nicio limitare a domeniului divulgării. În plus este de înțeles că reclasarea poate fi avută la diferite alte realizări, modificări, și

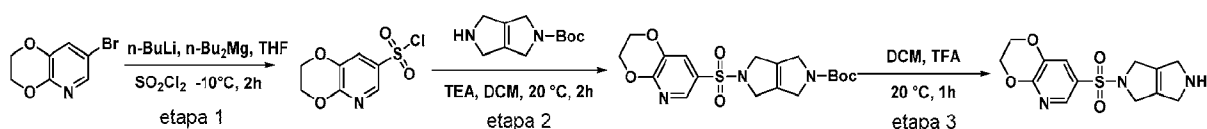
50 echivalenți ale acestora care pot să sugereze la rândul lor celor calificați în domeniu.

Următoarele sunt exemple ilustrative, dar nelimitative, ale anumitor realizări din prezenta divulgare. Schemele de sinteză sunt prezentate pentru sinteza anumitor compuși divulgați în acest document. În următoarele exemple, compușii din exemplele 1, 3, 26, 27, 29, 31, 37, 41, 48, 49, și 51 sunt compuși ai invenției. Compușii rămași sunt exemple de referință.

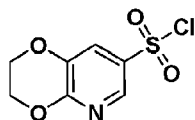
55 Definițiile utilizate în următoarele Scheme și în altă parte în acest document sunt:

ACN	acetonitril
AcOH	acid acetic
AIBN	azobisisobutironitril
60 AlCl ₃	triclororură de aluminiu
BoC ₂ O	di- <i>terț</i> -butil dicarbonat

	NaBH ₄	borohidru \u0219 de sodiu
	BOP	4-(3-(piridin-3-ilmetil)ureido)benzensulfina \u0219 de amoniu
	Saramur \u0219	solu \u0219 ie apoas \u0219 saturat \u0219 de clorur \u0219 de sodiu
	CDCl ₃	cloroform deuterat
5	δ	deplasare chimic \u0219
	DCM	diclorometan sau clorur \u0219 de metilen
	DCE	dicloroetan
	DIEA	<i>N,N</i> -diizopropiletilamin \u0219
	DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamid \u0219
10	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamid \u0219
	DMSO	dimetilsulfoxid
	DMT	dimercaptotriazin \u0219
	EDCI	clorhidrat de <i>N</i> 1-((etilimino)metilen)- <i>N</i> 3, <i>N</i> 3 -dimetilpropan-1,3 -diamin \u0219
	echiv	echivalen \u0219 i
15	EtOAc, EA	acetat de etil
	EtOH	etanol
	h	or \u0219
	HCl	acid clorhidric
	¹ H RMN	rezonan \u0219 magnetic \u0219 nuclear \u0219 de proton
20	HOAc	acid acetic
	HATU	hexafluorofosfat de 2-(3 <i>H</i> -[1,2,3]triazolo[4,5- <i>b</i>]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilizouroniu
	HBTU	hexafluorofosfat de O-(Benzotriazol-il) <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluroni
	HOBT	hidrat de 1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>][1,2,3]triazol-1-ol
	HPLC	cromatografie de lichide de \u0219 nal \u0219 performan \u0219
25	Hz	hertz
	KOAc	acetat de potasiu
	LCMS	cromatografie de lichide/spectrometrie de mas \u0219
	LDA	litii diizopropilamid \u0219
	(<i>M</i> +1)	mas \u0219 + 1
30	<i>m</i> -CPBA	acid <i>m</i> -cloroperbenzoic
	MeOH	metanol
	min	minut(e)
	<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butil litiu
	NCS	<i>N</i> -clorosuccinimid \u0219
35	NaH	hidru \u0219 de sodiu
	NaHCO ₃	bicarbonat de sodiu
	NaOH	hidroxid de sodiu
	Na ₂ SO ₄	sulfat de sodiu
	Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibenzilidenacetone)dipaladiu(0)
40	PFA	paraformalhid \u0219
	PTLC	cromatografie preparativ \u0219 \u0219 n strat sub \u0219 ire
	RT	temperatura camerei
	Rt	timp de reten \u0219 ie
	SFC	cromatografie in fluid supercritic
45	SPE	extrac \u0219 ie \u0219 n faz \u0219 solid \u0219
	TEA	trietilamin \u0219
	TFAA	anhidrid \u0219 trifluoroacetic \u0219
	TMSCN	cianur \u0219 de trimetilsilil
	THF	tetrahidrofuran
50	TLC	cromatografie \u0219 n strat sub \u0219 ire
	Xantphos	4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanten \u0219
	ZnI ₂	iodur \u0219 de zinc
	Materiale	
55	<p>\u0219n afar\u0219 de cazul c\u0219nd s-a notat altfel, toate materiale au fost ob\u0219inute de la furnizori comerciali \u0219i au fost utilizate f\u0219ar\u0219 purificare suplimentar\u0219. Solven\u0219ii anhidri au fost ob\u0219inu\u0219i de la Sigma-Aldrich (Milwaukee, WI) \u0219i utiliza\u0219i direct. Toate reac\u0219iile care implic\u0219 reactivi sensibili la aer sau umezeal\u0219 au fost efectuate sub o atmosfer\u0219 de azot.</p>	
60	Intermediar 1:	2-[2<i>H</i>,3<i>H</i>-[1,4]dioxino[2,3-<i>b</i>]piridin-7-sulfonil]-1<i>H</i>,2<i>H</i>,3<i>H</i>,4<i>H</i>,5<i>H</i>,6<i>H</i>-pirolo[3,4-<i>c</i>]pirol

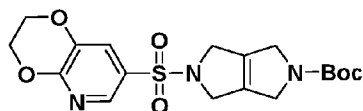


5 **Etapa 1. clorură de 2H,3H-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-7-sulfonil**



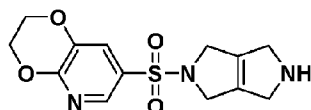
10 Intr-un balon cu fund rotund de 100 mL purjat și menținut sub o atmosferă inertă de azot a fost plasată o soluție de *n*-BuLi în hexan (2,5 M, 2 mL, 5,0 mmol, 0,54 echiv) și o soluție de *n*-Bu₂Mg în heptani (1,0 M, 4,8 mL, 4,8 mmol, 0,53 echiv). Soluția rezultată a fost agitată timp de 10 min la RT (20 °C). Aceasta a fost urmată de adăugarea în picătură a unei soluții de 7-bromo-2H,3H-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridină (2 g, 9,26 mmol, 1,00 echiv) în tetrahidrofuran (16 mL) cu agitare, la -10 °C, în 10 min. Amestecul rezultat a fost agitat timp de 1 oră la -10 °C. Amestecul de reacție a fost adăugat încet la o soluție de clorură de tionil (16 mL) la -10 °C. Amestecul rezultat a fost agitat timp de 0,5 h la -10 °C. Reacția a fost apoi stinsă prin adăugarea cu grijă a 30 mL de soluție saturată de clorură de amoniu la 0 °C. Amestecul rezultat a fost extras cu 3x50 mL de diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel, eluând cu acetat de etil/eter de petrol (1:3). Aceasta a furnizat 1,3 g (60%) de clorură de 2H,3H-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-7-sulfonil ca solid alb. LCMS *m/z*: calculat pentru C₇H₆ClNO₄S: 235,64; găsit: 236 [M+H]⁺.

25 **Etapa 2. 5-[2H,3H-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-7-sulfonil]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirololo[3,4-*c*]pirol-2-carboxilat de *terf*-butil**



30 Intr-un balon cu fund rotund de 100 mL a fost plasată clorură de 2H,3H-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-7-sulfonil (1,3 g, 5,52 mmol, 1,00 echiv), 1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirololo[3,4-*c*]pirol-2-carboxilat de *terf*-butil (1,16 g, 5,52 mmol), diclorometan (40 mL), și trietilamină (1,39 g, 13,74 mmol, 2,49 echiv). Soluția a fost agitată timp de 2 ore la 20 °C, apoi diluată cu 40 mL de apă. Amestecul rezultat a fost extras cu 3x30 mL de diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel, eluând cu diclorometan/metanol (10:1). Aceasta a furnizat 1,2 g (53%) de 5-[2H, 3H-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-7-sulfonil]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirololo[3,4-*c*]pirol-2-carboxilat de *terf*-butil ca solid galben. LCMS *m/z*: calculat pentru C₁₈H₂₃N₃O₆S: 409,46; găsit: 410 [M+H]⁺.

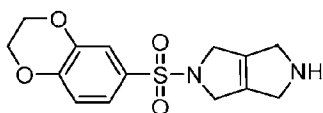
45 **Etapa 3. 2-[2H,3H-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-7-sulfonil]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirololo[3,4-*c*]pirol**



Intr-un balon cu fund rotund de 100 mL a fost plasat 5-[2H,3H-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-7-sulfonil]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirololo[3,4-*c*]pirol-2-carboxilat de *terf*-butil (1,2 g, 2,93

mmol, 1,00 echiv), diclorometan (30 mL), și acid trifluoroacetic (6 mL). Soluția a fost agitată timp de 1 oră la 20 °C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziuul a fost dizolvat în 10 mL de metanol și pH-ul a fost ajustat la 8 cu bicarbonat de sodiu (2 mol/L). Soluția rezultată a fost extrasă cu 3x10 mL de diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate sub vid. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel, eluând cu diclorometan/metanol (10:1). Aceasta a furnizat 650 mg (72%) de 2-[2*H*,3*H*-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-7-sulfonil]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-pirolo[3,4-*c*]pirol ca solid galben. LCMS *m/z*: calculat pentru C₁₃H₁₅N₃O₄S: 309,34; găsit: 310 [M+H]⁺.

10 **Intermediar 2: 2-((2,3-dihidrobenczo[*b*][1,4]dioxin-6-il)sulfonil)-1,2,3,4,5,6-hexahidropirol[3,4-*c*]pirol**



15

S-a preparat așa cum s-a descris pentru Intermediar 1 (etapa 2 și etapa 3), utilizând precursorii sintetici adecvați.

20 **Etapa 2: 5-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-sulfonil)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-pirolo[3,4-*c*]pirol-2-carboxilat de *terț*-butil**

Aceasta a condus la 170 mg (98%) de 5-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-sulfonil)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-pirolo[3,4-*c*]pirol-2-carboxilat de *terț*-butil ca solid maro. LCMS: *m/z*= 409 [M+H]⁺.

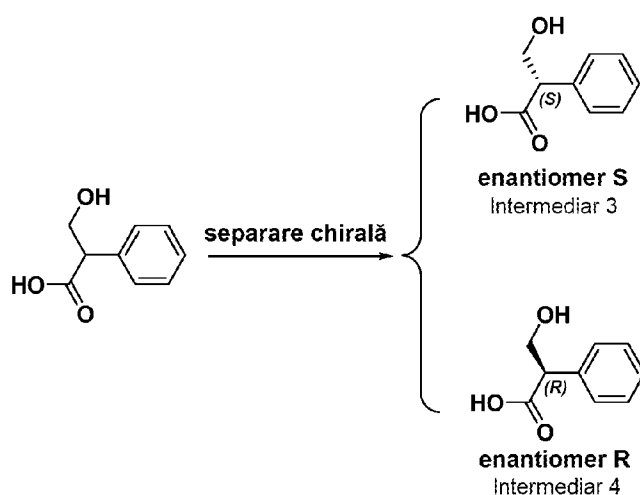
25

Etapa 3: 2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-sulfonil)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-pirolo[3,4-*c*]pirol

Aceasta a condus la 200 mg (91%) de 2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-sulfonil)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-pirolo[3,4-*c*]pirol ca ulei maro. LCMS: *m/z*= 309 [M+H]⁺.

30

Intermediari 3 și 4. acid (*S*)-3-hidroxi-2-fenilpropanoic și acid (*R*)-3-hidroxi-2-fenilpropanoic



35

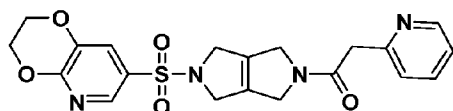
Materiale Acid 3-hidroxi-2-fenilpropanoic (1 g) a fost separat prin Prep-SFC cu următoarele condiții: Denumire instrument: SHIMADZU LC-20AD, parametri LC: Mod Pompă: gradient Binar, Conc. inițială a Pompei B: 100,0%, Debit total: 170 mL/min, Fază A, Fază B: MeOH (HAC 0,1%), Denumire coloană: CHIRALPAK AD-H, Lungime: 100 mm, Diametru intern: 4,6 mm, Dimensiune particule: 5μm, Temp. Coloană: 20 °C, Model PDA: SPD-M20A, Lungime de undă: de la 190 nm până la 500 nm. Aceasta a furnizat pic 1: (Rt = 5,76 min) 380 mg de acid (*S*)-3-hidroxi-2-fenilpropanoic ca solid alb, și pic 2: (Rt = 6,87min) 370 mg de acid (*R*)-3-hidroxi-2-fenilpropanoic ca solid alb.

40

^1H RMN (300MHz, DMSO- d_6): δ ppm 12,31 (br s, 1H), 7,40-7,20 (m, 5H), 4,94 (br s, 1H), 3,92 (t, $J = 9$ Hz, 1H), 3,67-3,54 (m, 2H). Enantiomer S: $\alpha_D^{16,7} = -110$ (C 0,02, apă); [literatură: -79] enantiomer R: $\alpha_D^{16,7} = +125$ (C 0,02, apă).

5

Intermediar 5: 1-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-*c*]pirol-2(1*H*)-il)-2-(piridin-2-il)etan-1-onă

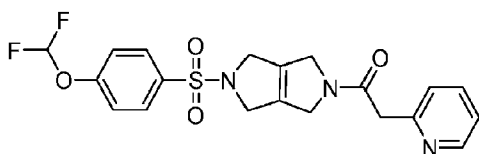


10

S-a preparat în conformitate cu condițiile de reacție descrise de Exemplul 1 din reactivi adecvați. 1-(5-((2,3-Dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-*c*]pirol-2(1*H*)-il)-2-(piridin-2-il)etan-1-ona a fost izolată ca solid alb (300 mg, 76%). LC-MS: m/z : calculat pentru $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$: 428,12; găsit 429,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

Intermediar 6: 1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-*c*]pirol-2(1*H*)-il)-2-(piridin-2-il)etan-1-onă



20

S-a preparat în conformitate cu condițiile de reacție descrise de Exemplul 7 din reactivi adecvați. Materialul brut a fost purificat prin prep-HPLC: Coloană: SunFire Prep C18 5 μm 19*150mm; fază mobilă: apă (conține 0,1%TFA) și CH_3CN cu un gradient de 43% până la 73% CH_3CN în 7 min; detector UV lungime de undă: 220 nm. Aceasta a condus la 25,6 mg (21%) de 1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-*c*]pirol-2(1*H*)-il)-2-(piridin-2-il)etan-1-onă ca solid alb.

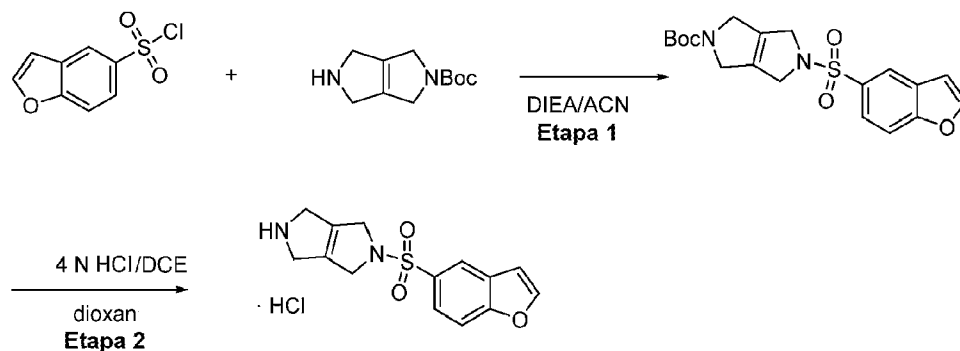
25

^1H RMN (300MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8,50-8,51 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 7,84-7,89 (m, 2H), 7,71-7,76 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,44-7,46 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,23-7,29 (m, 3H), 6,37-6,85 (t, $J = 72,6$ Hz, 1H), 4,40 (br, 2H), 3,97-4,14 (br, 6H), 3,90-3,94 (br, 2H). LC-MS m/z : Calculat pentru $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 435,11; găsit: 436 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

Intermediar 7: clorhidrat de 2-(benzofuran-5-ilsulfonil)-1,2,3,4,5,6-hexahidropirol[3,4-*c*]pirol

35



Etapa 1. 5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-*c*]pirol-2(1*H*)-carboxilat de *terț*-butil

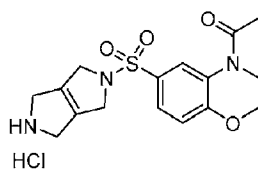
40

La o soluție de 3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-*c*]pirol-2(1*H*)-carboxilat de *terț*-butil (0,7 g, 3,33 mmol) în acetonitril (20 mL) și DIEA (1,70 mL, 9,76 mmol) s-a adăugat clorură de benzofuran-5-sulfonil (17,48 ml, 3,50 mmol) în 1,4 dioxan (17 mL). Amestecul rezultat a fost agitat la RT peste noapte. Amestecul de reacție a fost prelucrat cu soluție saturată de clorură de amoniu și EtOAc. Organicele combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na₂SO₄, filtrate, și concentrate sub presiune redusă pentru a furniza 5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-*c*]pirol-2(1*H*)-carboxilat de *terț*-butil (1,3 g, 3,33 mmol, 100%) ca un ulei. LCMS: $m/z = 413 [M+Na]^+$.

10 **Etapa 2. clorhidrat de 2-(benzofuran-5-ilsulfonil)-1,2,3,4,5,6-hexahidropirol[3,4-*c*]pirol**

5-(Benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-*c*]pirol-2(1*H*)-carboxilat de *terț*-butil (1.3 g, 3.33 mmol) a fost dizolvat într-un amestec de metanol (3.0 mL), DCE (10,0 mL) și HCl 4 M în 1,4-dioxan (5.0 mL). Masa de reacție a fost încălzită la 50 °C timp de 2 ore. Solvenții au fost evaporați sub presiune redusă și amestecul de reacție a fost uscat azeotropic cu toluen și uscat suplimentar sub vid peste noapte pentru a furniza clorhidrat de 2-(benzofuran-5-ilsulfonil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-pirol[3,4-*c*]pirol (0,95 mg, 3,33 mmol, 100%). LCMS: $m/z = 291 [M+H]^+$.

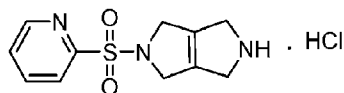
20 **Intermediar 8: clorhidrat 1-(6-((3,4,5,6-Tetrahidropirol[3,4-*c*]pirol-2(1*H*)-il)sulfonil)-2,3-dihidro-4*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-4-il)etan-1-onă.**



25 S-a preparat așa cum s-a descris pentru Intermediar 7, utilizand precursorii sintetici adecvați. Randament general 94 %. LCMS: $m/z = 350 [M+H]^+$.

Intermediar 9: 2-(piridin-2-ilsulfonil)-1,2,3,4,5,6-hexahidropirol[3,4-*c*]pirol, sare clorhidrat

30



S-a preparat așa cum s-a descris pentru Intermediar 7, utilizand precursorii sintetici adecvați.

35

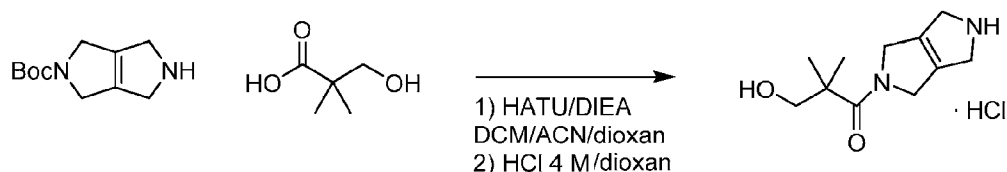
Etapa 1. 5-(piridin-2-sulfonil)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-pirol[3,4-*c*]pirol-2-carboxilat de *terț*-butil.

40 S-a izolat ca solid oranj (570 mg, 36 %). Materialul a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS: $m/z = 352 [M+H]^+$.

Etapa 2. 2-(Piridin-2-ilsulfonil)-1,2,3,4,5,6-hexahidropirol[3,4-*c*]pirol, sare clorhidrat

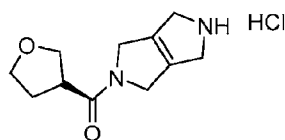
45

Intermediar 10: clorhidrat de 3-hidroxi-2,2-dimetil-1-(3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-*c*]pirol-2(1*H*)-il)propan-1-onă



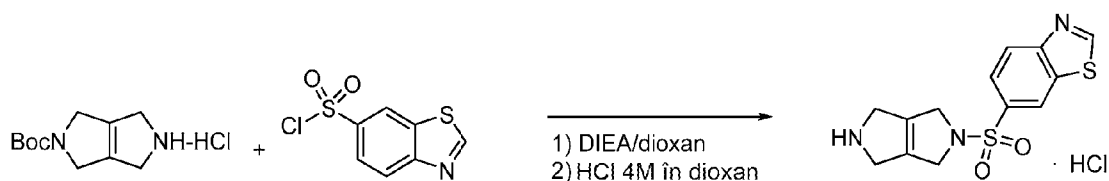
5 La o soluție de 3,4,5,6-tetrahidropiolo[3,4-*c*]pirol-2(1*H*)-carboxilat de *terț*-butil (50,5 mg, 0,24 mmol) în DCM (1,2 mL) și DIEA (105 μL, 0,60 mmol) s-a adăugat acid 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoic (28,4 mg, 0,240 mmol) în 1,4 dioxan (1,2 mL), urmat de o soluție de HATU (630 μL, 0,252 mmol) în acetonitril (1,3 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la RT timp de 3 ore și prelucrat cu NaOH 1 N (apoasă) și EtOAc. Materialul rezultat a fost dizolvat în DCM (0,9 mL) și s-a adăugat HCl 4 M în 1,4-dioxan (0,36 mL). Amestecul a fost agitat la RT peste noapte. Masa de reacție a fost concentrată, uscată azeotropic cu toluen și uscată suplimentar sub vid pentru a da clorhidrat de 3-hidroxi-2,2-dimetil-1-(3,4,5,6-tetrahidropiolo[3,4-*c*]pirol-2(1*H*)-il)propan-1-onă (44,4 mg, 0,180 mmol, randament 75,0 %).

15 **Intermediar 11: (R)-(tetrahidrofuran-3-il)(3,4,5,6-tetrahidropiolo[3,4-*c*]pirol-2(1*H*)-il)metanonă, sare clorhidrat**



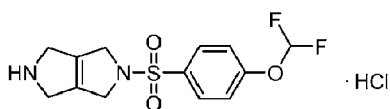
20 S-a preparat în conformitate cu procedeul pentru Intermediarul 10, utilizând precursorii sintetici adecvați.

25 **Intermediar 12: clorhidrat de 6-((3,4,5,6-Tetrahidropiolo[3,4-*c*]pirol-2(1*H*)-il)sulfonil)benzo[*d*]tiazol**



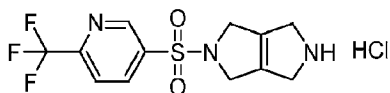
30 Intr-un balon cu fund rotund de 50 mL s-a adăugat clorhidrat de 3,4,5,6-tetrahidropiolo[3,4-*c*]pirol-2(1*H*)-carboxilat de *terț*-butil (0,5 g, 2,026 mmol), DIEA (1,059 ml, 6,08 mmol), și dioxan (10 mL) pentru a da o suspensie maro. S-a adăugat clorura de benzo[*d*]tiazol-6-sulfonil (0,497 g, 2,128 mmol). Masa de reacție a fost încălzită la 50 °C cu agitare timp de 2 ore. Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă. Reziduuul a fost resuspendat în dioxan (10 mL) și s-a adăugat HCl 4 M în dioxan (5,07 ml, 20,26 mmol). Masa de reacție a fost încălzită la 50 °C cu agitare timp de 2 ore. Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă pentru a da clorhidrat de 6-((3,4,5,6-tetrahidropiolo[3,4-*c*]pirol-2(1*H*)-il)sulfonil)benzo[*d*]tiazol (0,640 g, 1,865 mmol, 92 %) ca ulei maro care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS: $m/z = 307.9$ [M+H]⁺.

40 **Intermediar 13: clorhidrat de 2-[[4-(difluorometoxi)benzen]sulfonil]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-pirolo[3,4-*c*]pirol**



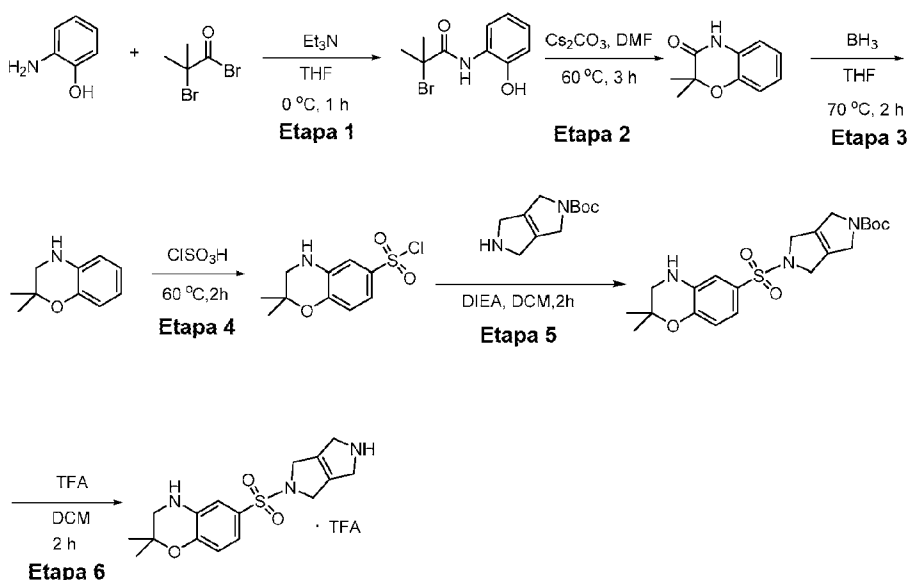
S-a preparat in conformitate cu procedeul pentru Intermediarul 12, utilizand precursorii sintetici adecvați. S-a obținut 0,652 g (1,848 mmol, 91 %). LCMS: $m/z = 317.1$ $[M+H]^+$.

5 **Intermediar 14: 2-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-1,2,3,4,5,6-hexahidropirol[3,4-c]pirol, sare HCl**



10 S-a preparat in conformitate cu procedeul pentru Intermediarul 12, utilizand precursorii sintetici adecvați. LCMS: $m/z = 319.9$ $[M+H]^+$.

15 **Intermediar 15: 2,2-Dimetil-6-[1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirol[3,4-c]pirol-2-sulfonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazină, sare cu TFA**



20 **Etapa 1. 2-Bromo-N-(2-hidroxifenil)-2-metilpropanamidă**

25 Intr-un balon cu fund rotund cu 3 gaturi, de 500 mL s-a adăugat un amestec de 2-aminofenol (5 g, 45,82 mmol, 1,00 echiv), THF (150 mL) și TEA (5,1 g, 50,40 mmol). Apoi s-a adăugat în picătură bromură de 2-bromo-2-metilpropanoil (11,6 g, 50,46 mmol, 1,10 echiv). Soluția a fost agitată timp de 1 oră la 0 °C. Masa de reacție a fost apoi stinsă prin adăugare de apă (15 mL). Soluția a fost extrasă cu acetat de etil (3x200 mL), apoi extractul a fost spălat cu saramură (2x150 mL) și uscat pe sulfat de sodiu anhidru pentru a furniza 2-bromo-N-(2-hidroxifenil)-2-metilpropanamidă (11,0 g, 93%) ca ulei galben. LCMS: $m/z = 259$ $[M+H]^+$.

30 **Etapa 2. 2,2-Dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-onă**

35 Intr-un balon cu fund rotund cu 3 gaturi, de 250-mL s-a adăugat 2-bromo-N-(2-hidroxifenil)-2-metilpropanamidă (6 g, 23,25 mmol, 1,00 echiv), Cs_2CO_3 (9,85 g, 30,23 mmol, 1,30 echiv), și DMF (180 mL). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 3 ore la 60 °C, apoi stins prin adăugare de apă (200 mL). Amestecul a fost extras cu acetat de etil (3x200 mL), și extractul a fost spălat cu saramură (2x150 mL) și uscat pe sulfat de sodiu anhidru pentru a furniza 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-onă (2,2 g, 53%) ca solid alb. LCMS: $m/z = 178$ $[M+H]^+$.

40 **Etapa 3. 2,2-Dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazină**

Un amestec de 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-onă (2,76 g, 15,58 mmol, 1,00 echiv) și THF (10 mL) a fost preparat într-un balon cu fund rotund cu 3 gaturi, de 100 mL. Amestecul a fost răcit la 0 °C, apoi s-a adăugat în picătură BH THF (1 M, 23,4 mL, 1,50 echiv), cu agitare. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 2 ore la 70 °C. Masa de reacție a fost stinsă prin adăugare de metanol (4 mL), apoi concentrată sub vid. PH-ul a fost ajustat la 6,0 cu soluție apoasă de HCl 1N și s-a agitat timp de 30 minute la RT. Apoi s-a neutralizat cu soluție apoasă saturată de carbonat de sodiu și pH-ul a fost ajustat la 8,0. Soluția a fost extrasă cu acetat de etil (50 mL), apoi faza organică a fost spălată cu saramură (30 mL), uscată pe sulfat de sodiu anhidru, filtrată și concentrată sub vid pentru a furniza 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazină (2,90 g) ca ulei incolor. Materialul a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS: $m/z = 164 [M+H]^+$.

Etapa 4. Clorură de 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-sulfonil

2,2-Dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazină (500 mg, 3,06 mmol, 1,00 echiv) a fost plasată într-un de balon cu fund rotund cu 3 gături, de 100 mL și răcită la 0 °C. S-a adăugat în picătură acid clorsulfonic (5 g, 42,91 mmol, 14,01 echiv). Soluția a fost agitată timp de 2 ore la 60 °C. Masa de reacție a fost apoi stinsă prin adăugare de apă (50 mL) și extrasă cu diclorometan (50 mL). Faza organică a fost spălată cu saramură (3x20 mL), uscată pe sulfat de sodiu anhidru și concentrată sub vid pentru a furniza clorură de 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-sulfonil (0,14 g, 17%) ca ulei galben.

Etapa 5. 5-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-sulfonil)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirol[3,4-c]pirol-2-carboxilat de *terț*-butil

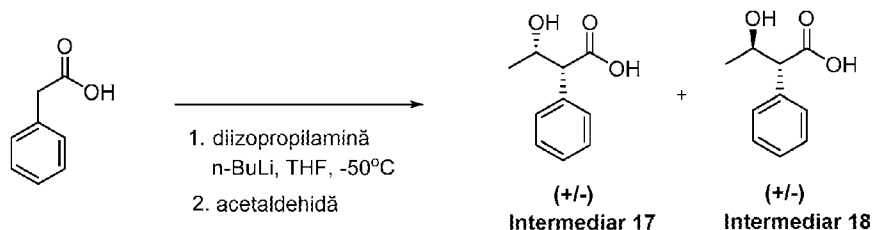
Intr-un balon cu fund rotund de 25 mL s-a adăugat clorură de 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-sulfonil (124 mg, 0,47 mmol, 1,00 echiv) și diclorometan (2 mL), urmat de adăugare de 1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirol[3,4-c]pirol-2-carboxilat de *terț*-butil (100 mg, 0,48 mmol, 1,00 echiv) și DIEA (110 mg, 0,85 mmol, 2,00 echiv). Soluția a fost agitată timp de 2 ore la 25 °C. Masa de reacție a fost apoi stinsă prin adăugare de acetat de etil (20 mL). Amestecul a fost spălat cu saramură (3x10 mL), uscat pe sulfat de sodiu anhidru, filtrat, și concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin flash cromatografie pe silicagel cu diclorometan/acetat de etil (10:1) pentru a furniza 5-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-sulfonil)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirol[3,4-c]pirol-2-carboxilat de *terț*-butil (0,102 g, 49%) ca ulei galben deschis. LCMS: $m/z = 436 [M+H]^+$.

Etapa 6. 2,2-Dimetil-6-[1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirol[3,4-c]pirol-2-sulfonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazină, sare cu TFA

La o soluție de 5-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-sulfonil)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirol[3,4-c]pirol-2-carboxilat de *terț*-butil (102 mg, 0,23 mmol, 1,00 echiv) in diclorometan (3 mL) s-a adăugat TFA (600 mg, 5,31 mmol, 23,00 echiv). Soluția a fost agitată timp de 2 ore la 25 °C sub o atmosferă de azot. Amestecul de reacție a fost concentrat sub vid pentru a furniza 2,2-dimetil-6-[1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirol[3,4-c]pirol-2-sulfonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazină, ca sare cu TFA (85 mg), ca ulei galben deschis. Materialul a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS: $m/z = 336 [M+H]^+$.

Intermediari 17 și 18: acid (2R,3S și 2S,3R) 3-hidroxi-2-fenilbutanoic și acid (2S,3S și 2R,3R) 3-hidroxi-2-fenilbutanoic

50



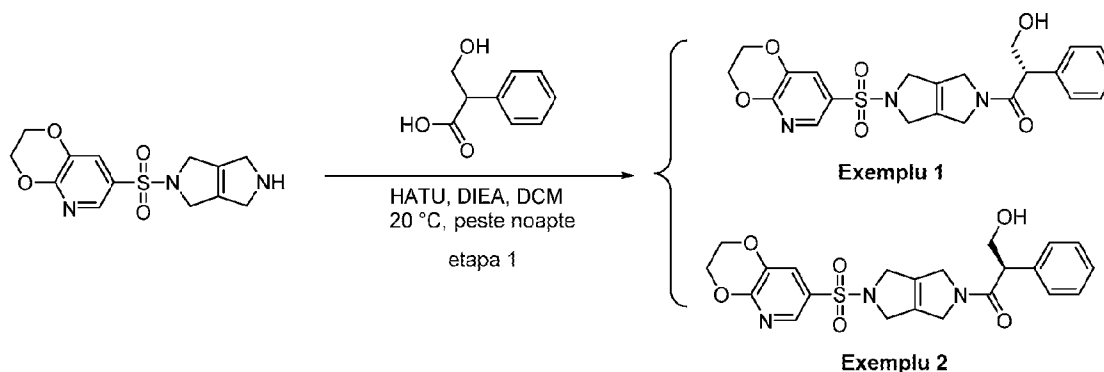
Intr-un balon cu fund rotund cu 3 gături, de 250 mL purjat și menținut sub o atmosferă inertă de azot s-au adăugat acid 2-fenilacetic (2 g, 14,69 mmol, 1,00 echiv) și tetrahidrofuran (50

mL). S-a adăugat cu agitare LDA (3,00 echiv, 22 mL, 2 N în THF), la -50 °C. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 1 oră la -50 °C, apoi s-a adăugat acetaldehidă (1,94 g, 3,00 echiv). Masa de reacție a fost agitată timp de 1 oră la -50 °C și apoi 1 h la RT. S-a adăugat soluție apoasă de acid clorhidric 3 N (20 mL) și amestecul a fost extras cu acetat de etil (2x100 mL). Faza organică a fost uscată pe sulfat de sodiu anhidru, filtrată și concentrată sub vid. Reziduul a fost purificat prin a flash cromatografie pe coloană pe silicagel, eluat cu diclorometan/metanol (10:1). Aceasta a furnizat:

Intermediar 17: Un amestec de acid (2R,3S și 2S,3R)-3-hidroxi-2-fenilbutanoic (configurație stereochemică asumată). S-a obținut 700 mg (3,89 mmol, 26%) ca un ulei. LCMS: $m/z = 222 [M+1]^+$.

Intermediar 18: Un amestec de acid (2R,3R și 2S,3S)-3-hidroxi-2-fenilbutanoic (configurație stereochemică asumată). S-a obținut 700 mg (3,89 mmol, 26%) ca solid alb. LCMS: $m/z = 222 [M+1]^+$.

Exemplele 1 și 2: (2S)-1-(5-[2H,3H-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-sulfonil]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirololo[3,4-c]pirol-2-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă (Exemplul 1) și (2R)-1-(5-[2H,3H-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-sulfonil]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirololo[3,4-c]pirol-2-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă (Exemplul 2)

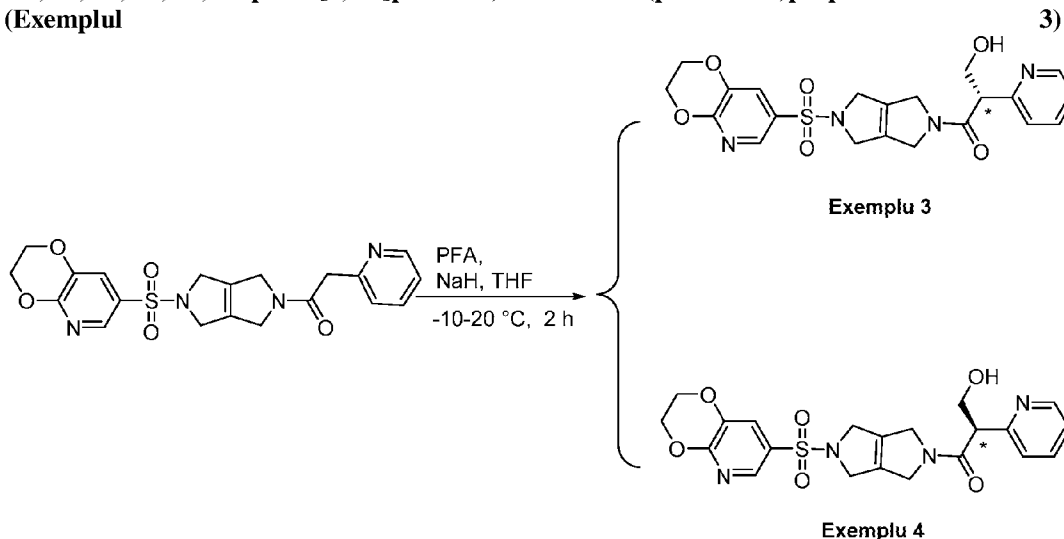


Intr-un balon cu fund rotund de 100 mL a fost plasat 2-[2H,3H-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-sulfonil]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirololo[3,4-c]pirol (150 mg, 0,48 mmol, 1,00 echiv), acid 3-hidroxi-2-fenilpropanoic (97 mg, 0,58 mmol, 1,20 echiv), diclorometan (10 mL), HATU (369 mg, 0,97 mmol, 2,00 echiv) și DIEA (188 mg, 1,46 mmol, 3,00 echiv). Soluția rezultată a fost agitată peste noapte la 20 °C. Amestecul de reacție a fost diluat cu 20 mL de apă și a fost apoi extras cu 3x20 mL de diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate sub vid. Reziduul a fost purificat prin prep-TLC eluat cu diclorometan/metanol (20:1) și purificat suplimentar prin prep-HPLC (Coloană: Coloană XBridge C18 OBD Prep, 100 Å, 5 μm, 19 mm x 250 mm; Fază mobilă A: apă (10 mmol/L NH₄HCO₃), Fază mobilă B: MeCN; Gradient: 15% B până la 45% B în timp de 8 min; Debit: 20 mL/min; Detector UV: 254 nm). Și apoi cei doi enantiomeri au fost separați prin HPLC Chirală prep (Coloană, Daicel CHIRALPAK® IF, 2,0 cm x 25 cm, 5 μm; fază mobilă A: DCM, fază B: MeOH (se menține MeOH 60% timp de 15 min); Debit: 16 ml/min; Detector, UV 254 & 220 nm). Acestea au condus la pic 1 (Exemplul 2, Rt: 8,47 min) 9,0 mg (4%) de (2R)-1-(5-[2H,3H-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-sulfonil]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirololo[3,4-c]pirol-2-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă ca solid galben. Și pic 2 (Exemplul 1, Rt: 11,83 min) 10,6 mg (5%) de (2S)-1-(5-[2H,3H-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-sulfonil]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirololo[3,4-c]pirol-2-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă ca solid galben.

Exemplul 2 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,13 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,31-7,18 (m, 5H), 4,75 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,52-4,45 (m, 2H), 4,40-4,36 (m, 1H), 4,34-4,26 (m, 2H), 4,11-3,87 (m, 8H), 3,80-3,78 (m, 1H), 3,44-3,43 (m, 1H). LC-MS (ESI) m/z : calculat pentru C₂₂H₂₃N₃O₆S: 457,13; găsit: 458,0 [M+H]⁺.

Exemplul 1 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,13 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,31-7,20 (m, 5H), 4,75 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,50-4,47 (m, 2H), 4,40-4,36 (m, 1H), 4,32-4,29 (m, 2H), 4,11-3,87 (m, 8H), 3,80-3,77 (m, 1H), 3,44-3,41 (m, 1H). LC-MS (ESI) m/z : calculat pentru C₂₂H₂₃N₃O₆S: 457,13; găsit: 458,0 [M+H]⁺.

Exemplele 3 și 4: (2S sau 2R)-1-(5-[2H,3H-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-sulfonil]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirol[3,4-c]pirol-2-il)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)propan-1-onă (Exemplul 4) și (2R sau 2S)-1-(5-[2H,3H-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-sulfonil]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirol[3,4-c]pirol-2-il)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)propan-1-onă (Exemplul 3)

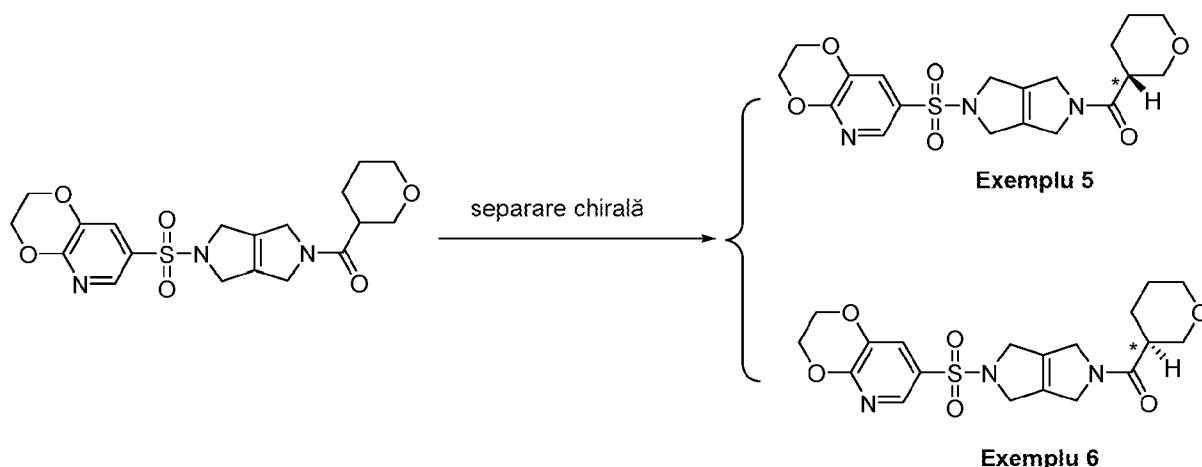


Intr-un balon cu fund rotund de 25 mL s-au plasat 1-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-2-(piridin-2-il)etan-1-onă (80 mg, 0,17 mmol, 1,00 echiv) și tetrahidrofuran (10 mL). S-a adăugat hidrură de sodiu (dispersie 60% în ulei mineral, 8 mg, 0,20 mmol, 1,18 echiv). Soluția a fost agitată timp 10 min la 20 °C, apoi s-a adăugat în picătură, cu agitare, o soluție de paraformaldehidă (8,8 mg) în tetrahidrofuran (1 mL) la -10 °C. Amestecul a fost agitat timp de 2 ore la 20 °C, apoi concentrat sub vid. Reziduuul a fost purificat prin HPLC prep (Coloană: XBridge C18 OBD Coloană Prep, 100 Å, 5 μm, 19 mm x 250 mm; Fază mobilă A: apă (0,05% NH₃·H₂O), Fază mobilă B: MeCN; Gradient: 20% B până la 45% B în timp de 8 min; Debit: 20 mL/min; Detector UV: 254 nm). Enantiomerii au fost separați prin HPLC Chirală prep (Coloană, Daicel CHIRALPAK® ID, 2,0 cm x 25 cm, 5 μm; fază mobilă A: MeOH, fază B: DCM (se menține DCM 30% timp de 23 min); Debit: 15 ml/min; Detector, UV 254 & 220 nm) pentru a furniza (2S sau 2R)-1-(5-[2H,3H-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-sulfonil]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirol[3,4-c]pirol-2-il)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)propan-1-onă ca solid galben (Exemplul 4, Rt: 12,14 min., 19 mg, randament 24%), și (2R sau 2S)-1-(5-[2H,3H-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-sulfonil]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirol[3,4-c]pirol-2-il)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)propan-1-onă ca solid galben (Exemplul 3, Rt: 18,44 min., 19,3 mg, randament 25%). Stereochimia absolută nu a fost determinată (*).

(Exemplul 4): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,45-8,43 (m, 1H), 8,14 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,74-7,62 (m, 1H), 7,62 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,30-7,22 (m, 2H), 4,80 (t, *J* = 5,20 Hz, 1H), 4,50-4,48 (m, 2H), 4,40-4,37 (m, 1H), 4,32-4,30 (m, 2H), 4,05-3,91 (m, 9H), 3,70-3,65 (m, 1H). LC-MS (ESI) *m/z*: calculat pentru C₂₁H₂₂N₄O₆S: 458,49; găsit: 459,0 [M+H]⁺.

(Exemplul 3): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,45-8,43 (m, 1H), 8,14 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,74-7,62 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,30-7,22 (m, 2H), 4,80 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,50-4,48 (m, 2H), 4,40-4,37 (m, 1H), 4,32-4,30 (m, 2H), 4,05-3,91 (m, 9H), 3,70-3,65 (m, 1H). LC-MS (ESI) *m/z*: calculat pentru C₂₁H₂₂N₄O₆S: 458,49; găsit: 459,0 [M+H]⁺.

Exemplele 5 și 6: (R sau S)-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanonă (Exemplul 5) și (S sau R)-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanonă (Exemplul 6)



(5-((2,3-Dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-*c*]pirol-2(1*H*)-il)(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)metanonă a fost preparată utilizând condițiile de reacție

5 descrise de Exemply 1, din reactivii adecvați. Reziđuul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel eluat cu diclorometan/metanol (20:1) și purificat suplimentar prin HPLC prep (Coloană: Prep Coloană XBridge BEH C18 OBD, 130 Å, 5 μm, 19 mm x 150 mm; Fază mobilă: apă (10 mmol NH₄HCO₃), MeCN (MeCN 1% până la 40% în timp de 8 min); Debit: 20 mL/min; Detector: 254 & 220 nm). Cei doi enantiomeri au fost separați prin prep-HPLC chirală (Coloană, Daicel

10 CHIRALPAK® IB, 2,0 cm x 25 cm, 5 μm; fază mobilă A: DCM, fază B: Etanol (se menține DCM 75% timp de 13 min); Debit: 14 ml/min; Detector, UV 254 & 220 nm; Timp de retenție: Exemply 5: 9,22 min, Exemply 6: 11,57 min) pentru a furniza (R sau S)-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-*c*]pirol-2(1*H*)-il)(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)metanonă ca solid alb (5,3 mg, 2%) și (S sau R)-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-*c*]pirol-2(1*H*)-il)(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)metanonă ca

15 solid alb (4,9 mg, 2%). Stereochimia absolută nu a fost determinată (*).

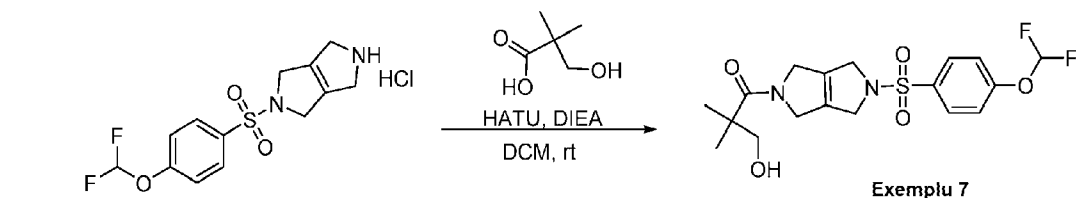
Exemply 5 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,31 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 4,57-4,50 (m, 2H), 4,36-4,25 (m, 4H), 4,15-4,09 (m, 6H), 3,94-3,88 (m, 2H), 3,56-3,50 (m, 1H), 3,49-3,33 (m, 1H), 2,63-2,60 (m, 1H), 1,95-1,78 (m, 2H), 1,67-1,61 (m, 2H). LC-MS (ESI) *m/z*: calculat pentru C₁₉H₂₃N₃O₆S: 421,13; găsit: 422 [M+H]⁺.

20

Exemply 6 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,30 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 4,54-4,52 (m, 2H), 4,35-4,27 (m, 4H), 4,15-4,09 (m, 6H), 3,95-3,90 (m, 2H), 3,56-3,50 (m, 1H), 3,42-3,35 (m, 1H), 2,65-2,60 (m, 1H), 1,95-1,78 (m, 2H), 1,67-1,62 (m, 2H). LC-MS (ESI) *m/z*: calculat pentru C₁₉H₂₃N₃O₆S: 421,13; găsit: 422 [M+H]⁺.

25

Exemply 7: 1-(5-[[4-(Difluorometoxi)benzen]sulfonil]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-pirol[3,4-*c*]pirol-2-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-onă



Intr-un balon cu fund rotund de 50 mL a fost plasat clorhidrat de 2-[[4-(difluorometoxi)benzen]sulfonil]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-pirol[3,4-*c*]pirol (113 mg, 0,32 mmol, 1,00 echiv), diclorometan (10 mL), acid 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoic (41 mg, 0,35 mmol, 1,10 echiv), DIEA (123 mg, 0,95 mmol, 3,00 echiv) și HATU (241 mg, 0,63 mmol, 2,00 echiv). Soluția a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei, apoi concentrată sub vid. Produsul brut a fost purificat prin HPLC Prep (Waters I: coloană: Xbridge Prep C18 5 μm 19x150mm; gradient fază mobilă: CH₃CN/apă (NH₄OH 0,05%) de la 32% până la 47% în 7 minute de rulare; detector UV lungime de undă: 254nm.) pentru a furniza 25,3 mg (19%) de 1-(5-[[4-(difluoro-

30

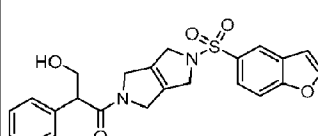
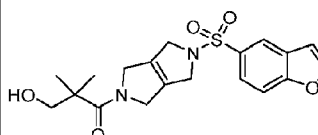
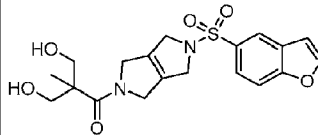
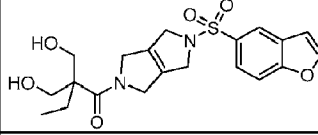
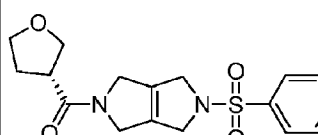
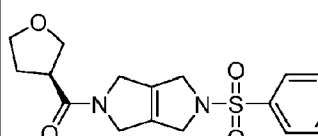
35

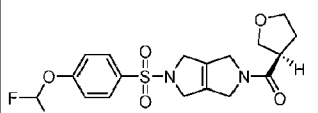
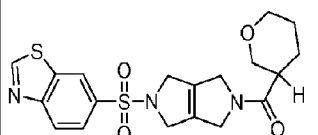
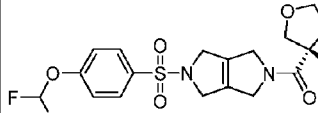
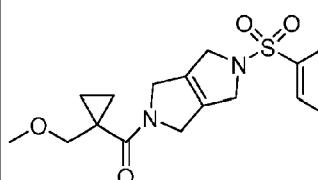
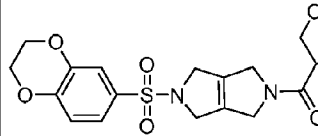
metoxi)benzen]sulfonil]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-pirolo[3,4-*c*]pirol-2-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-onă ca solid alb.

- ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 7,89-7,92 (m, 2H), 7,39-7,42 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,17-7,66 (t, J = 73,2 Hz, 1H), 4,68-4,72 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,90-4,50 (m, 8H), 3,40-3,42 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 1,09 (s, 6H). LC-MS (ESI) *m/z*: Calculat pentru C₁₈H₂₂F₂N₂O₅S: 416,12; găsit: 417 [M+H]⁺.

Exemplele din Tabelul 1 de mai jos au fost preparate în conformitate cu procedeele prezentate mai sus, pentru Exemplul 7, utilizând precursorii sintetici adecvați.

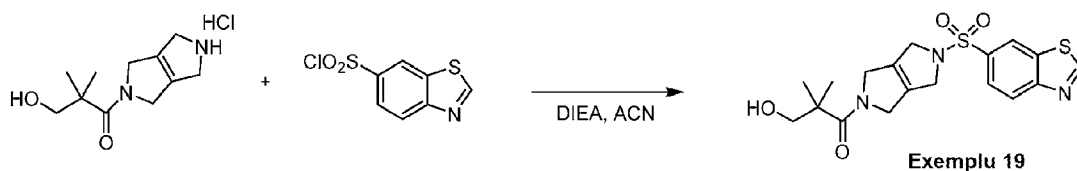
10 Tabelul 1.

Exemplu	Structură, Denumire	LCMS	¹ H RMN
8	 1-(5-(Benzo[5,4-b]furan-5-ylsulfonil)-3,4,5,6-tetrahydropyridolo[3,4-c]pirol-2(1 <i>H</i>)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă	<i>m/z</i> : 439	
9	 1-(5-(Benzo[5,4-b]furan-5-ylsulfonil)-3,4,5,6-tetrahydropyridolo[3,4-c]pirol-2(1 <i>H</i>)-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-onă	<i>m/z</i> : 391	
10	 1-(5-(Benzo[5,4-b]furan-5-ylsulfonil)-3,4,5,6-tetrahydropyridolo[3,4-c]pirol-2(1 <i>H</i>)-il)-3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropan-1-onă	<i>m/z</i> : 407	
11	 1-(5-(Benzo[5,4-b]furan-5-ylsulfonil)-3,4,5,6-tetrahydropyridolo[3,4-c]pirol-2(1 <i>H</i>)-il)-2,2-bis(hidroximetil)butan-1-onă	<i>m/z</i> : 421	
12	 2-(1-Benzofuran-5-sulfonil)-5-[(3 <i>R</i>)-oxolane-3-carbonil]-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,6 <i>H</i> -pirolo[3,4- <i>c</i>]pirol	<i>m/z</i> : 389,1	
13	 2-(1-Benzofuran-5-sulfonil)-5-[(3 <i>S</i>)-oxolane-3-	<i>m/z</i> : 389,1	

Exemplu	Structură, Denumire	LCMS	¹ H RMN
	carbonil]-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,6 <i>H</i> -pirolo[3,4- <i>c</i>]pirol		
14	 (R)-5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4- <i>c</i>]pirol-2(1 <i>H</i>)-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanonă	<i>m/z</i> : 415	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 7,89-7,94 (m, 2H), 7,40-7,42 (d, 2H), 7,18-7,66 (t, <i>J</i> = 72Hz, 1H) 3,83-4,29 (m, 9H), 3,62-3,74 (m, 3H), 3,06-3,16 (m, 1H), 1,94-2,07 (m, 2H).
15	 (5-(Benzo[<i>d</i>]tiazol-6-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4- <i>c</i>]pirol-2(1 <i>H</i>)-il)(tetrahidropiran-3-il)metanonă	<i>m/z</i> : 420	(300MHz, CDCl ₃): δ ppm 9,22 (s, 1H), 8,54 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 8,29 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1 H), 7,97 (dd, <i>J</i> = 8,7 Hz, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 4,24-4,12 (m, 8H), 3,94-3,90 (m, 2H), 3,54-3,41 (m, 2H), 2,65-2,55 (m, 1H), 1,86-1,81 (m, 2H), 1,67-1,49 (m, 2H).
16	 (S)-5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4- <i>c</i>]pirol-2(1 <i>H</i>)-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanonă	<i>m/z</i> :415	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 7,95-7,98 (m, 2H), 7,35-7,42 (m, 2H), 6,79-7,28 (t, <i>J</i> = 72 Hz, 1H) 3,80-4,32 (m, 14H), 3,24-3,40 (m, 1H), 2,22 (m, 2H).
17	 (5-(Benzofuran-5-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4- <i>c</i>]pirol-2(1 <i>H</i>)-il)(1-(metoximetil)ciclopropil)metanonă	<i>m/z</i> :403	
18	 1-(5-((2,3-dihidrobenzo[<i>b</i>][1,4]dioxin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4- <i>c</i>]pirol-2(1 <i>H</i>)-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-onă	<i>m/z</i> :457	

Exemplul 19: 1-(5-(Benzo[*d*]tiazol-6-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-*c*]pirol-2(1*H*)-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-onă

5



La o soluție de clorhidrat de 3-hidroxi-2,2-dimetil-1-(3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-*c*]pirol-2(1*H*)-il)propan-1-onă (300 μl, 0,060 mmol) 0,2 M în CH₃CN cu DIEA 10% s-a adăugat o soluție de clorură de benzo[*d*]tiazol-6-sulfonyl (300 μl, 0,06 mmol) 0,2 M în CH₃CN cu DIEA 3%. Masa

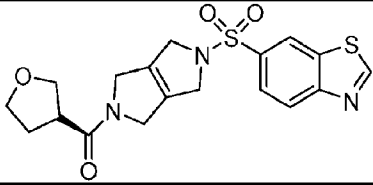
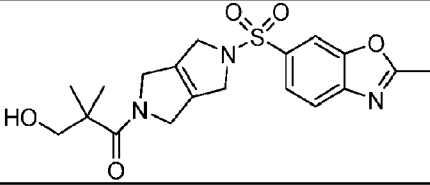
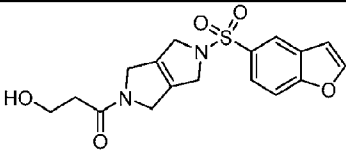
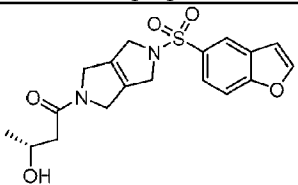
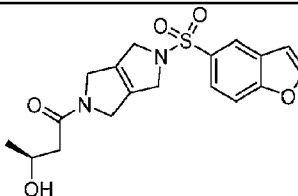
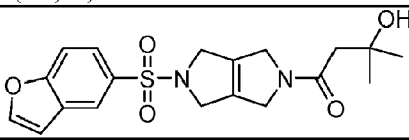
10

de reacție a fost agitată la RT timp de 5 ore, apoi concentrată și partiționată între acetat de etil și NaOH apos (1 N). Faza organică a fost concentrată sub presiune redusă și materialul brut a fost purificat prin HPLC prep pentru a furniza 1-(5-(benzo[*d*]tiazol-6-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-*c*]pirol-2(*1H*)-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-onă (2,6 mg, randament 10 %). LCMS: *m/z* 408 [M+H]⁺.

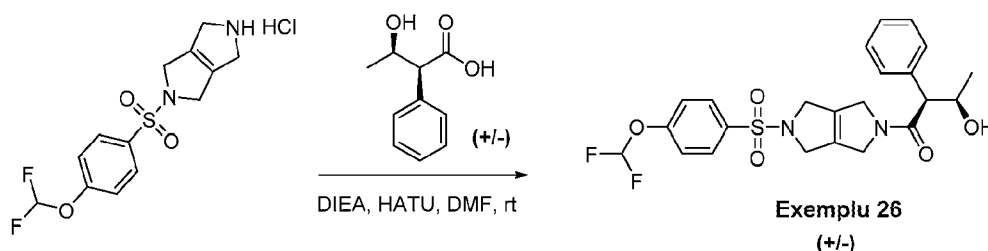
5

Exemplele în Tabelul 2 de mai jos au fost preparate în conformitate cu procedeul prezentat mai sus pentru Exemplul 19, utilizând precursorii sintetici adecvați.

10 Tabelul 2.

Exemplu	Structură, Denumire	LCMS
20	 (R)-(5-(benzo[<i>d</i>]tiazol-6-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4- <i>c</i>]pirol-2(<i>1H</i>)-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanonă	<i>m/z</i> : 406
21	 3-Hidroxi-2,2-dimetil-1-(5-((2-metilbenzo[<i>d</i>]oxazol-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4- <i>c</i>]pirol-2(<i>1H</i>)-il)propan-1-onă	<i>m/z</i> : 406
22	 1-(5-(Benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4- <i>c</i>]pirol-2(<i>1H</i>)-il)-3-hidroxiopropan-1-onă	<i>m/z</i> : 363
23	 (R)-1-(5-(Benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4- <i>c</i>]pirol-2(<i>1H</i>)-il)-3-hidroxiutan-1-onă	<i>m/z</i> : 377
24	 (S)-1-(5-(Benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4- <i>c</i>]pirol-2(<i>1H</i>)-il)-3-hidroxiutan-1-onă	<i>m/z</i> : 377
25	 (5-(Benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4- <i>c</i>]pirol-2(<i>1H</i>)-il)(1-(metoximetil)ciclopropil)metanonă	<i>m/z</i> : 391,14

Exemplul 26: (2*S*,3*R* și 2*R*,3*S*)-1-(5-[[4-(difluorometoxi)benzen]sulfonil]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-pirol[3,4-*c*]pirol-2-il)-3-hidroxi-2-fenilbutan-1-onă



5

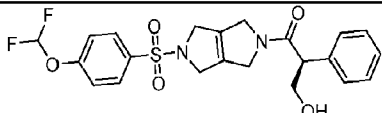
Intr-o fiolă de 8 mL s-a adăugat clorhidrat de 2-((4-(difluorometoxi)fenil)-sulfonil)-1,2,3,4,5,6-hexahidropirololo[3,4-c]pirol (64 mg, 0,18 mmol, 1,00 echiv), DMF (1,50 mL), DIEA (58 mg, 0,45 mmol, 2,50 echiv), acid (2*S*,3*R* și 2*R*,3*S*)-3-hidroxi-2-fenilbutanoic (40 mg, 0,22 mmol, 1,20 echiv), și HATU (84 mg, 0,22 mmol, 1,20 echiv). Soluția a fost agitată timp de 16 h la RT. Soluția a fost diluată cu 50 mL de acetat de etil, spălată cu 4x15 mL de saramură, uscată pe sulfat de sodiu anhidru și concentrată sub vid. Produsul brut a fost purificat prin TLC prep (DCM/EA = 1/2) pentru a furniza (2*S*,3*R* și 2*R*,3*S*)-1-(5-[[4-(difluorometoxi)benzen]sulfonil]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-pirololo[3,4-*c*]pirol-2-il)-3-hidroxi-2-fenilbutan-1-onă ca solid alb (41 mg, 47%). ¹H RMN (300MHz, CDCl₃): δ ppm 7,85-7,80 (m, 2H), 7,37-7,23 (m, 7H), 6,59 (t, *J* = 72,6 Hz, 1 H), 4,45-4,37 (m, 1H), 4,25-3,95 (m, 7H), 3,78-3,74 (m, 1H), 3,39 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 1,05 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H). LCMS: *m/z* = 479,0 [M+H]⁺.

15

Exemplele din Tabelul 3 de mai jos au fost preparate in conformitate cu procedeul prezentat mai sus pentru Exemplul 26, utilizand precursorii sintetici adecvați.

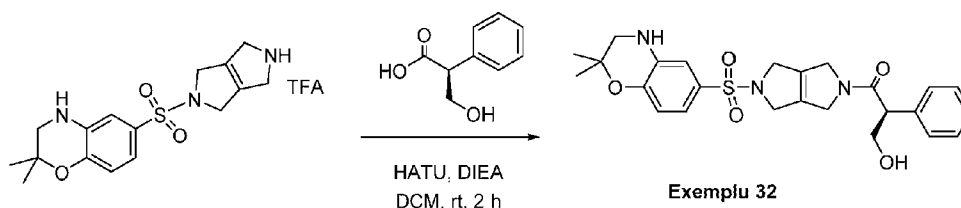
Tabelul 3.

Exemplu	Structură, Denumire	LCMS	¹ H RMN
27	<p>(2<i>R</i>,3<i>R</i> și 2<i>S</i>,3<i>S</i>)-1-(5-[[4-(difluorometoxi)benzen]sulfonil]-1<i>H</i>,2<i>H</i>,3<i>H</i>,4<i>H</i>,5<i>H</i>,6<i>H</i>-pirololo[3,4-<i>c</i>]pirol-2-il)-3-hidroxi-2-fenilbutan-1-onă</p>	<i>m/z</i> : 479	(300MHz, CDCl ₃): δ ppm 7,84-7,81 (m, 2H), 7,35-7,26 (m, 7H), 6,59 (t, <i>J</i> = 72,6 Hz, 1 H), 4,35-3,97 (m, 8H), 3,76-3,71 (m, 1H), 3,36-3,34 (m, 1H), 1,06 (dd, <i>J</i> = 13,2 Hz, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H)
28	<p>(2<i>S</i>)-1-(5-[[4-(difluorometoxi)benzen]sulfonil]-1<i>H</i>,2<i>H</i>,3<i>H</i>,4<i>H</i>,5<i>H</i>,6<i>H</i>-pirololo[3,4-<i>c</i>]pirol-2-il)-3-hidroxi-3-metil-2-fenilbutan-1-onă</p>	<i>m/z</i> : 493	(300MHz, CDCl ₃): δ ppm 7,83 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,36-7,23 (m, 7H), 6,59 (t, <i>J</i> = 72,6 Hz, 1H), 4,28-3,85 (m, 8H), 3,32 (s, 1H), 1,39 (s, 3H), 0,92 (s, 3H)
29	<p>(2<i>S</i>)-1-[5-(1,3-benzotiazol-6-sulfonil)-1<i>H</i>,2<i>H</i>,3<i>H</i>,4<i>H</i>,5<i>H</i>,6<i>H</i>-pirololo[3,4-<i>c</i>]pirol-2-il]-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă</p>	<i>m/z</i> : 456	(300MHz, CDCl ₃): δ ppm 9,20 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,31-7,20 (m, 5H), 4,26-4,03 (m, 8H), 3,73-3,64 (m, 3H)
30	<p>(2<i>R</i>)-1-[5-(1,3-benzotiazol-6-sulfonil)-1<i>H</i>,2<i>H</i>,3<i>H</i>,4<i>H</i>,5<i>H</i>,6<i>H</i>-pirololo[3,4-<i>c</i>]pirol-2-il]-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă</p>	<i>m/z</i> : 456	(300MHz, CDCl ₃): δ ppm 9,22 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,94 (dd, <i>J</i> = 8,4 Hz, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 7,34-7,20 (m, 5H), 4,30-4,03 (m, 8H), 3,75-3,69 (m, 3H)
31		<i>m/z</i> :	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 7,89-7,85

Exemplu	Structură, Denumire	LCMS	¹ H RMN
	 (2S)-1-(5-[[4-(difluorometoxi)benzen]sulfonil]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirololo[3,4-c]pirol-2-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă	465	(m, 2H), 7,64 - 7,15(m, 8H), 4,76 (t, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 4,40-4,36 (m, 1H), 4,04-3,82 (m, 8H), 3,80-3,77 (m, 1H), 3,48-3,41 (m, 1H)

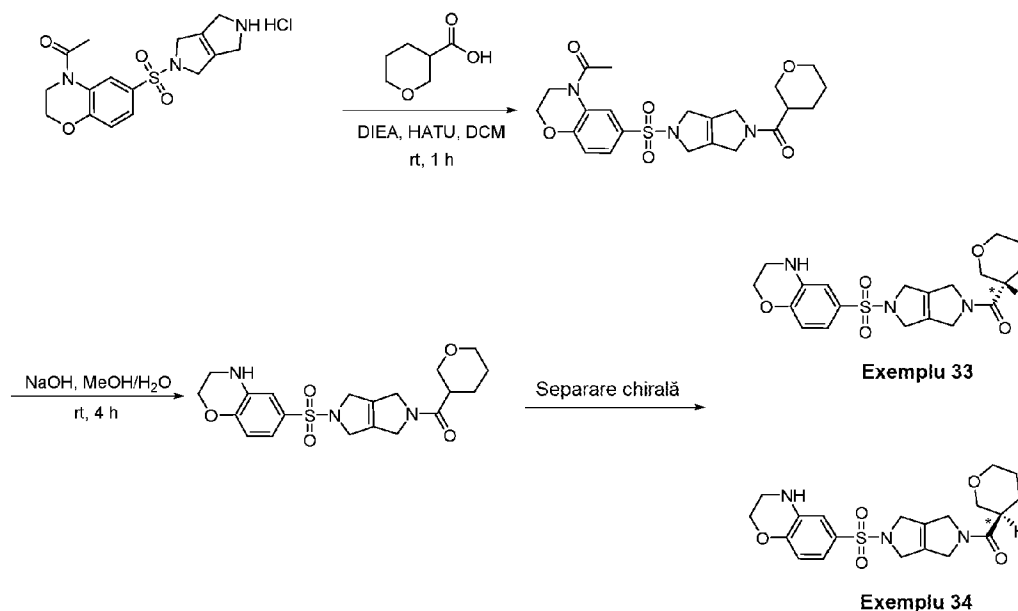
Exemplul 32: (2S)-1-[5-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-sulfonil)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirololo[3,4-c]pirol-2-il]-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă

5



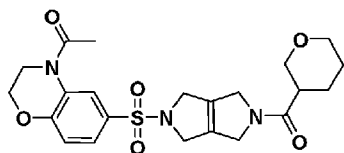
Intr-un balon cu fund rotund de 25-mL s-a adăugat 2,2-dimetil-6-[1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirololo[3,4-c]pirol-2-sulfonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazină, ca sare cu TFA (112 mg, 0,25 mmol, 1,00 echiv), acid (2S)-3-hidroxi-2-fenilpropanoic (42 mg, 0,25 mmol, 1,00 echiv), HATU (80 mg, 0,21 mmol, 0,84 echiv), DCM (2,00 mL), și DIEA (58 mg, 0,45 mmol, 2,00 echiv). Soluția a fost agitată timp de 2 ore la 25 °C, apoi extrasă cu 20 mL de acetat de etil. Faza organică a fost spălată cu 20 mL de saramură, uscată pe sulfat de sodiu anhidru, și concentrată sub vid. Reziduuul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel, eluând cu diclorometan/metanol (20/1) pentru a furniza (2S)-1-[5-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-sulfonil)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirololo[3,4-c]pirol-2-il]-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă ca solid alb (18,7 mg, 15%). ¹H RMN (300MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 7,29-7,28 (m, 5H), 7,04 (s, 1H), 6,90-6,85 (m, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,85-4,70 (m, 1H), 4,50-4,30 (m, 1H), 3,97 -3,93 (m, 8H), 3,90-3,80 (m, 1H), 3,35-3,50 (m, 1H), 3,02 (d, *J* = 2,1 Hz, 2H), 1,24 (s, 6H). LCMS: *m/z* = 484,0 [M+H]⁺.

Exemplele 33 și 34: 6-(5-[[3S sau 3R]-oxan-3-il]carbonil)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirololo[3,4-c]pirol-2-sulfonil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazină (Exemplul 33) și 6-(5-[[3R sau 3S]-oxan-3-il]carbonil)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirololo[3,4-c]pirol-2-sulfonil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazină (Exemplul 34)



Etapa 1. 1-(6-[5-[(Oxan-3-il)carbonil]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-pirolo[3,4-*c*]pirol-2-sulfonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-4-il)etan-1-onă

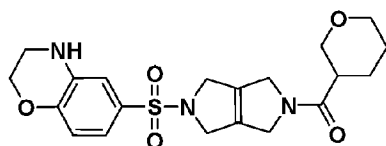
5



Intr-o fiolă de 8 mL purjată și menținută sub o atmosferă inertă de azot s-a adăugat acid oxan-3-carboxilic (62,4 mg, 0,48 mmol, 1,20 echiv), DIEA (154,8 mg, 1,20 mmol, 3,00 echiv), 1-((3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-*c*]pirol-2(1*H*)-il)sulfonil)-2,3-dihidro-4*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-4-il)etan-1-onă, ca sare clorhidrat (154,4 mg, 0,40 mmol, 1,00 echiv), HATU (167,2 mg, 0,44 mmol, 1,10 echiv), și diclorometan (4 ml). Soluția a fost agitată timp de 4 ore la temperatura camerei, apoi concentrată sub vid. Produsul brut a fost purificat prin TLC prep (DCM/MeOH = 15/1) pentru a furniza 100 mg (54%) de 1-(6-[5-[(oxan-3-il)carbonil]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-pirolo[3,4-*c*]pirol-2-sulfonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-4-il)etan-1-onă, ca solid alb. LCMS (ESI) *m/z*: Calculat pentru C₂₂H₂₇N₃O₆S: 461,16; găsit: 462,0 [M+H]⁺.

Etapa 2. 6-[5-[(Oxan-3-il)carbonil]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-pirolo[3,4-*c*]pirol-2-sulfonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazină

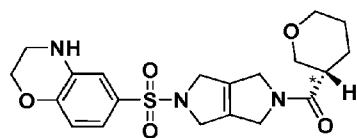
20



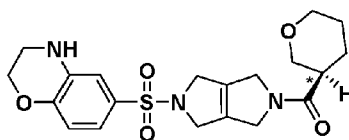
Intr-o fiolă de 8 mL a fost plasată 1-(6-[5-[(oxan-3-il)carbonil]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-pirolo[3,4-*c*]pirol-2-sulfonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-4-il)etan-1-onă (92 mg, 0,20 mmol, 1,00 echiv) și o soluție de hidroxid de sodiu (32 mg, 0,80 mmol, 4,00 echiv) în metanol (2 ml) și apă (0,5 ml). Soluția a fost agitată timp de 4 ore la temperatura camerei, apoi pH-ul a fost ajustat la 9 cu acid clorhidric (2 mol/L). Amestecul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel, eluând cu diclorometan/metanol (50/1). Produsul brut (100 mg) a fost purificat suplimentar prin HPLC Prep (Coloană: Xbridge Prep C18 5μm 19x150mm; fază mobilă: apă (conține 0,05% NH₃·H₂O) și CH₃CN cu un gradient de 16% până la 34% CH₃CN în 10 min; detector UV lungime de undă 220 & 254 nm) pentru a furniza 80 mg (96%) de 6-[5-[(oxan-3-il)carbonil]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-pirolo[3,4-*c*]pirol-2-sulfonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazină ca solid alb. LCMS (ESI) *m/z*: Calculat pentru C₂₀H₂₅N₃O₅S: 419,15; găsit: 420 [M+H]⁺.

Etapa 3. Exemplele 33 și 34: 6-(5-[(3*S* sau 3*R*)-oxan-3-il]carbonil)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-pirolo[3,4-*c*]pirol-2-sulfonil)-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazină și 6-(5-[(3*R* sau 3*S*)-oxan-3-il]carbonil)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-pirolo[3,4-*c*]pirol-2-sulfonil)-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazină

40



Exemplu 33



Exemplu 34

Separarea chirală a 6-[5-[(oxan-3-il)carbonil]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-pirolo[3,4-*c*]pirol-2-sulfonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazinei racemic (80 mg) a fost efectuată prin HPLC Chirală Prep (SHIMADZU LC-20AT: Coloană, CHIRALPAK IC; fază mobilă, A: Etanol [conținând 0,1% DEA], Fază B: Metanol; detector UV lungime de undă: 220 nm) pentru a furniza 22,3 mg (28%)

45

de 6-(5-[[*(3S* sau *3R*)-oxan-3-il]carbonil]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-pirolo[3,4-*c*]pirol-2-sulfonil)-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazină (**Exemplul 33**) ca solid alb, și 18,9 mg (24%) de 6-(5-[[*(3S* sau *3R*)-oxan-3-il]carbonil]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-pirolo[3,4-*c*]pirol-2-sulfonil)-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazină (**Exemplul 34**) ca solid alb. Stereochimia absolută nu a fost determinată (*).

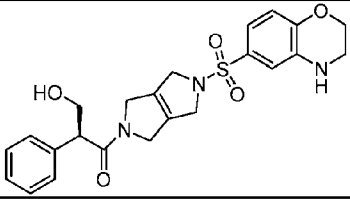
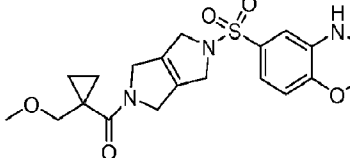
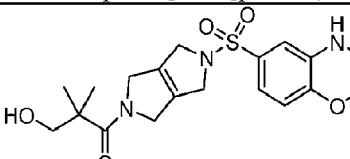
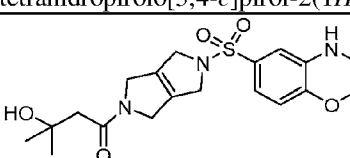
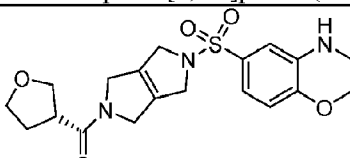
5 **Exemplul 33.** HPLC chirală preparativă Rt = 24,2 min. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,24-7,19 (m, 2H), 6,89 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,44-4,34 (d, 2H), 4,25-4,18 (m, 2H), 4,12 (s, 6H), 3,95-3,91 (m, 2H), 3,56-3,37 (m, 4H), 2,66-2,62 (m, 1H), 1,89-1,68 (m, 4H). LC-MS (ESI) *m/z*: Calculat pentru C₂₀H₂₅N₃O₅S: 419,15; găsit: 420 [M+H]⁺.

10 **Exemplul 34** HPLC chirală preparativă Rt = 30,4 min. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,17-7,11 (m, 2H), 6,88 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,33-4,25 (m, 4H), 4,12 (s, 6H), 3,95-3,91 (m, 2H), 3,56-3,37 (m, 4H), 2,67-2,57 (m, 1H), 1,89-1,66 (m, 4H). LC-MS (ESI) *m/z*: Calculat pentru C₂₀H₂₅N₃O₅S: 419,15; găsit: 420 [M+H]⁺.

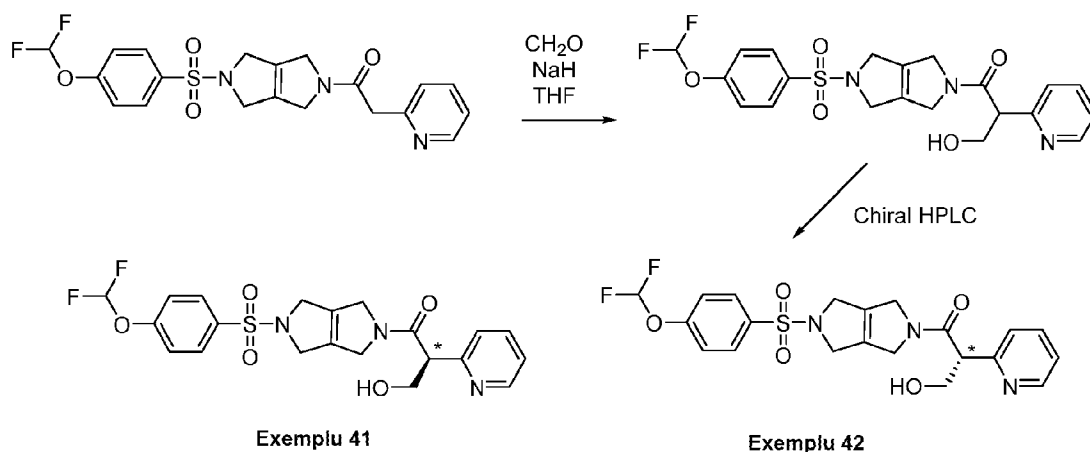
Exemplele din Tabelul 4 de mai jos au fost preparate în conformitate cu procedeele prezentate mai sus pentru Exemplul 33 și 34, etapele 1 și 2, utilizând precursorii sintetici adecvați.

15

Tabelul 4.

Exemplu	Structură, Denumire	LCMS
35	 (S)-1-(5-((3,4-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4- <i>c</i>]pirol-2(1 <i>H</i>)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă	<i>m/z</i> : 456
36	 (5-((3,4-Dihidro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4- <i>c</i>]pirol-2(1 <i>H</i>)-il)(1-(metoximetil)ciclopropil)metanonă	<i>m/z</i> : 420
37	 1-(5-((3,4-Dihidro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4- <i>c</i>]pirol-2(1 <i>H</i>)-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-onă	<i>m/z</i> :408
38	 1-(5-((3,4-Dihidro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4- <i>c</i>]pirol-2(1 <i>H</i>)-il)-3-hidroxi-3-metilbutan-1-onă	<i>m/z</i> : 408
39	 (R)-5-((3,4-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4- <i>c</i>]pirol-2(1 <i>H</i>)-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanonă	<i>m/z</i> : 406

20 **Exemple 41 și 42:** (*S* sau *R*)-1-(5-(4-(Difluorometoxi)fenilsulfonil)-4,5-dihidropirol[3,4-*c*]pirol-2(1*H*,3*H*,4*H*)-il)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)propan-1-onă (**Exemplul 41**) și (*R* sau *S*)-1-(5-(4-(difluorometoxi)fenilsulfonil)-4,5-dihidropirol[3,4-*c*]pirol-2(1*H*,3*H*,4*H*)-il)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)propan-1-onă (**Exemplul 42**)



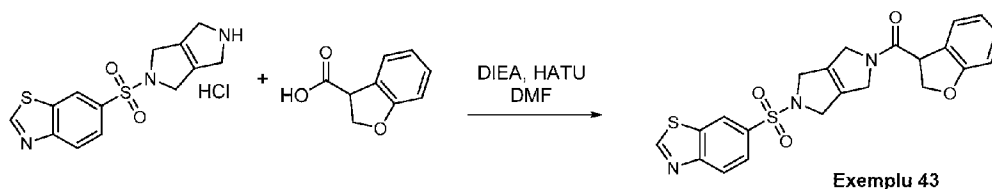
5 Intr-un balon cu fund rotund cu 3 gaturi, de 100 mL, s-a adăugat sare clorhidrat de 1-(5-
 [[4-(difluorometoxi) benzen]sulfonyl]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-pirolo[3,4-*c*]pirol-2-il)-2-(piridin-2-
 il)etan-1-onă (80 mg, 0,18 mmol, 1,00 echiv) și hidruură de sodiu (60% dispersie în ulei, 4,4 mg,
 0,18 mmol, 1,00 echiv) în tetrahidrofuran (10 mL). Amestecul de reacție a fost răcit sub -10 °C și
 10 a fost adăugat în picătură formaldehidă (5,5 mg, 0,18 mmol, 1,00 echiv, 0,2 mL în THF). Amestecul
 a fost agitat timp de 4 ore la 25 °C, apoi stins prin adăugare de apă (20 mL). Soluția a fost extrasă
 cu diclorometan (3x20 mL). Straturile organice combinate au fost evaporate sub presiune redusă și
 materialul brut a fost purificat prin HPLC Prep cu următoarele condiții: Coloană, X-Bridge RP18,
 5μm, 19x150mm; fază mobilă: apă (ce conține 0,03% amoniac) și CH₃CN cu un gradient de 45%
 până la 60% CH₃CN în 5 min; debit: 20mL/min; detector UV lungime de undă: 254 nm. Aceasta a
 15 furnizat 1-(5-(4-(difluorometoxi)fenilsulfonyl)-4,5-dihidropiolo[3,4-*c*]pirol-2(1*H*,3*H*,4*H*)-il)-3-
 hidroxi-2-(piridin-2-il)propan-1-onă racemic (76 mg, 89%) ca solid alb. Enantiomerii au fost
 separați prin HPLC Prep Chirală (SHIMADZU LC-20AD) cu următoarele condiții: Coloană,
 DAICEL chiral PAK OD-H, 20x250mm, 5μm; fază mobilă: Fază A: etanol, Fază B: metanol
 (conținând 0,1% DEA) cu eluare izocratică a etanol 60%; debit: 15mL/min; detector lungime de
 20 undă: 220 nm. Stereochimia absolută nu a fost determinată (*). Aceasta a furnizat:

Exemplu 41: (S sau R) 1-(5-(4-(Difluorometoxi)fenilsulfonyl)-4,5-dihidropiolo[3,4-*c*]pirol-2(1*H*,3*H*,4*H*)-il)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)propan-1-onă S-a izolat ca solid galben (11,3 mg, 15%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 8,45-8,47 (m, 1H), 7,90-7,87 (m, 2H), 7,70-7,75 (m, 1H), 7,37 (t, *J* = 73,2 Hz, 1H), 7,23-7,37 (m, 4H), 4,70-4,85 (m, 1H), 4,37-4,42 (m, 1H), 4,03-4,06 (m, 9H), 3,70-3,72 (m, 1H). LCMS: *m/z* = 466 [M+H]⁺.

Exemplu 42: (R sau S) 1-(5-(4-(Difluorometoxi)fenilsulfonyl)-4,5-dihidropiolo[3,4-*c*]pirol-2(1*H*,3*H*,4*H*)-il)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)propan-1-onă S-a izolat ca solid galben (14,2 mg, 19%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 8,45-8,47 (m, 1H), 7,90-7,87 (m, 2H), 7,70-7,75 (m, 1H), 7,31 (t, *J* = 73,2 Hz, 1H), 7,23-7,31 (m, 4H), 4,70-4,85 (m, 1H), 4,38-4,42 (m, 1H), 4,03-4,06 (m, 9H), 3,69-3,72 (m, 1H). LCMS: *m/z* = 466 [M+H]⁺.

Exemplu 43: (5-(Benzo[*d*]tiazol-6-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropiolo[3,4-*c*]pirol-2(1*H*)-il)(2,3-dihidrobenzofuran-3-il)metanonă

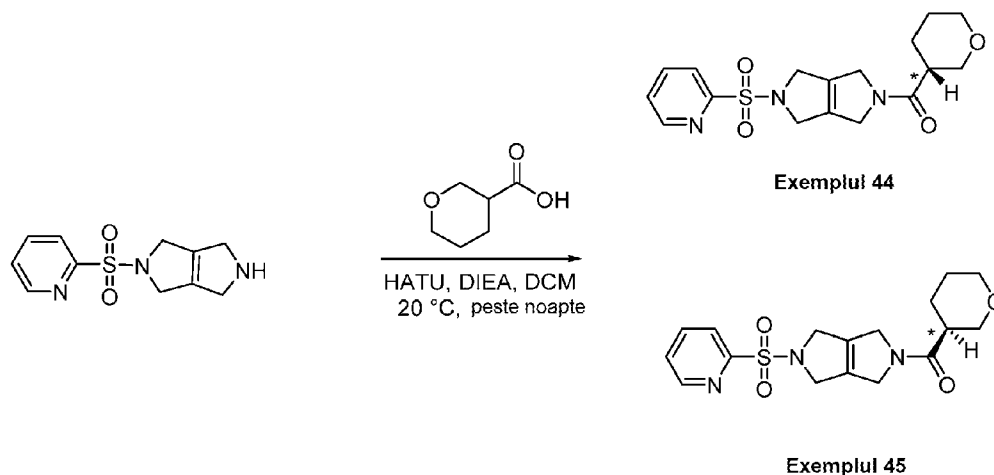
35



Intr-o fiolă de 8 mL, purjată și menținută sub o atmosferă inertă de azot, s-a adăugat
 clorhidrat de 6-((3,4,5,6-tetrahidropiolo[3,4-*c*]pirol-2(1*H*)-il)sulfonyl[*d*]tiazol (50 mg, 0,15 mmol,
 1,00 echiv), acid 2,3-dihidro-1-benzofuran-3-carboxilic (29 mg, 0,18 mmol, 1,20 echiv), DIEA (68
 40 mg, 0,53 mmol, 3,50 echiv), HATU (65 mg, 0,17 mmol, 1,20 echiv), și DMF (1,00 mL). Soluția a

fost agitată timp de 16 h la RT. S-a adăugat în picătură apă (2 mL). Solidele au fost colectate prin filtrare. Turta de filtru a fost spălată cu H₂O (0,5 mL) și MeOH (1,0 mL), și filtratul a fost colectat și uscat sub vid pentru a furniza (5-(benzo[*d*]tiazol-6-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-*c*]pirol-2(1*H*)-il)(2,3-dihidrobenzofuran-3-il)metanonă (30 mg, 45%) ca un solid alburiu. ¹H RMN (300MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,66 (s, 1H), 8,84 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,99 (dd, *J*₁ = 8,7 Hz, *J*₂ = 1,8 Hz, 1H), 7,14-7,09 (m, 2H), 6,80-6,75 (m, 2H), 4,67-4,38 (m, 5H), 4,18 (s, 4H), 4,01 (m, 2H). LCMS: *m/z* = 454 [M+H]⁺.

Exemplele 44 și 45: (*R* sau *S*)-(5-(piridin-2-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-*c*]pirol-2(1*H*)-il)(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)metanonă (Exemplul 44) și (*S* sau *R*)-(5-(piridin-2-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-*c*]pirol-2(1*H*)-il)(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)metanonă (Exemplul 45)



15

Intr-un balon cu fund rotund de 50 mL s-a adăugat 2-(piridin-2-ilsulfonil)-1,2,3,4,5,6-hexahidropirol[3,4-*c*]pirol (100 mg, 0,40 mmol, 1,00 echiv), acid oxan-3-carboxilic (52 mg, 0,40 mmol, 1,00 echiv), HATU (302 mg, 0,79 mmol, 1,97 echiv), DCM (10 mL), și DIEA (154 mg, 1,19 mmol, 2,99 echiv). Soluția a fost agitată peste noapte la 20 °C. Amestecul a fost diluat cu 20 mL de DCM, spălat cu 2x20 mL de apă, uscat pe sulfat de sodiu anhidru, filtrat, și concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel, eluând cu acetat de etil/eter de petrol (10/1). Enantiomerii au fost separați prin HPLC prep chirală cu următoarele condiții: coloană, Daicel CHIRALPAK® IA 21,2 × 250 mm, 5 μm; fază mobilă, A = Hexan, fază B = EtOH (se menține EtOH 50,0% timp de 42 min); debit, 20 mL/min; Detector, UV 254 & 220 nm. Stereochimia absolută nu a fost determinată (*). Aceasta a furnizat:

Exemplul 44. (*R* sau *S*)-(5-(piridin-2-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-*c*]pirol-2(1*H*)-il)(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)metanonă (configurație stereochimică asumată).

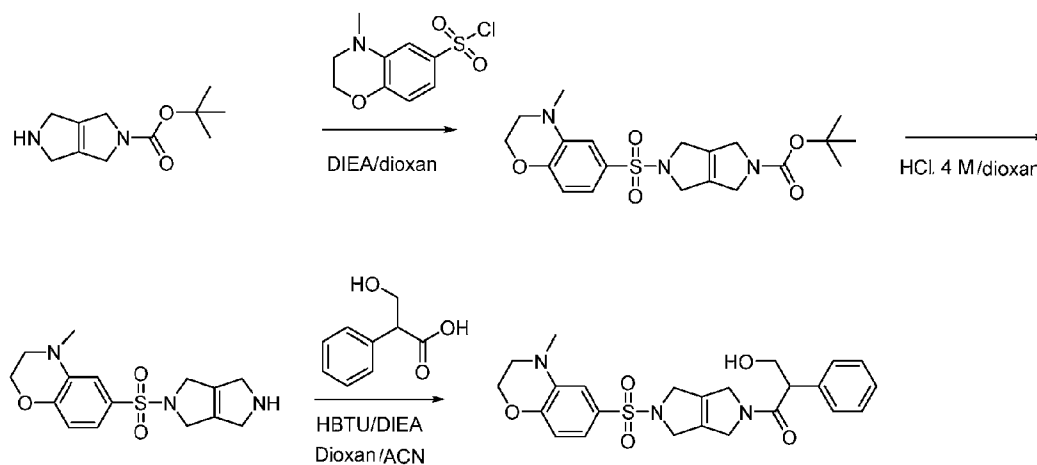
S-a izolat ca solid alb (12,1 mg, 8%). HPLC prep chirală Rt = 24,472 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,73-8,69 (m, 1H), 8,03-7,88 (m, 2H), 7,56-7,42 (m, 1H), 4,43-4,26 (m, 6H), 4,16 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 3,98-3,87 (m, 2H), 3,54 (t, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,50-3,34 (m, 1H), 2,68-2,49 (m, 1H), 1,96-1,76 (m, 2H), 1,69-1,48 (m, 2H). LCMS: *m/z* = 364,0 [M+H]⁺.

Exemplul 45. (*S* sau *R*)-(5-(piridin-2-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-*c*]pirol-2(1*H*)-il)(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)metanonă (configurație stereochimică asumată).

S-a izolat ca solid alb (7,3 mg, 5%). HPLC prep chirală Rt = 33,498 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,75-8,67 (m, 1H), 8,04-7,88 (m, 2H), 7,58-7,39 (m, 1H), 4,43-4,26 (m, 6H), 4,18-4,16 (m, 2H), 4,00-3,89 (m, 2H), 3,54 (t, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,48-3,29 (m, 1H), 2,69-2,48 (m, 1H), 1,95-1,76 (m, 2H), 1,72-1,58 (m, 2H). LCMS: *m/z* = 364,2 [M+H]⁺.

Exemplul 46: 3-Hidroxi-1-(5-((4-metil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-*c*]pirol-2(1*H*)-il)-2-fenilpropan-1-onă

40



Exemplu 46

Intr-o fiolă de 1,5 mL s-a adăugat o soluție de clorhidrat de 3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-carboxilat de *terț*-butil 0,2 M (100 μ L, 20 μ mol) în dioxan și DIEA pură (10 μ L, 57 μ mol) pentru a da o suspensie maro. S-a adăugat o soluție de clorură de 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-sulfonil (105 μ L, 20 μ mol) 0,2 M în dioxan. Masa de reacție a fost încălzită la 50 °C cu agitare timp de 2 ore. S-a adăugat apoi HCl 4 M în dioxan (50,0 μ L, 0,200 mmol). Masa de reacție a fost încălzită la 50 °C cu agitare timp de încă 2 ore. Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă. În fiolă s-a adăugat ACN (200 μ L). Fiola a fost agitată timp de 15 minute pentru a resuspenda reziduul. În fiolă s-a adăugat DIEA pură (25 μ L, 0,143 mmol) și o soluție de acid 3-hidroxi-2-fenilpropanoic (110 μ L, 22 μ mol) 0,2 M în dioxan, urmată de o soluție 0,2 M de HBTU (110 μ L, 22 μ mol) în ACN. Masa de reacție a fost încălzită la 50 °C cu agitare timp de încă 2 ore. Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă. Reziduul a fost amestecat cu NaOH 1 N (0,5 mL) și extras cu EtOAc/ACN 3:1 (2 x 0,5 mL). Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă. Compusul a fost purificat utilizând HPLC-spectrometrie de masă pentru a da 3-hidroxi-1-(5-((4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-2-fenilpropan-1-onă. LCMS: $m/z = 470,2$ $[M+H]^+$.

Exemplele în Tabelul 5 mai jos au fost preparate în conformitate cu procedeul subliniat mai sus de Exemplul 46, utilizând precursorii sintetici adecvați.

20

Tabelul 5.

Exemplu	Denumire	Structură	LCMS
40	3-hidroxi-1-(5-((4-metoxifenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)propan-1-onă		
47	4-Metil-6-{{[5-(oxolan-3-carbonil)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirol[3,4-c]pirol-2-il]sulfonil}-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazină		m/z : 420,2
48	1-[5-(1,3-Benzotiazol-6-sulfonil)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirol[3,4-c]pirol-2-il]-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă		m/z : 456,1
49	1-{5-[4-(Difluorometoxi)benzen sulfonil]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirol[3,4-c]pirol-2-il}-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă		m/z : 465,1

Exemplu	Denumire	Structură	LCMS
50	(2S)-3-hidroxi-2-fenil-1-[5-(piridin-3-sulfonil)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirol[3,4-c]pirol-2-il]propan-1-onă		m/z: 400,3
51	(2S)-3-hidroxi-2-fenil-1-[5-(piridin-2-sulfonil)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirol[3,4-c]pirol-2-il]propan-1-onă		m/z: 400,3
52	(2S)-3-hidroxi-2-fenil-1-(5-{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil}-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirol[3,4-c]pirol-2-il)propan-1-onă		m/z: 468,2
53	3-Metoxi-1-{5-[(4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)sulfonil]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirol[3,4-c]pirol-2-il}propan-1-onă		m/z: 408,2
54	1-{5-[4-(Difluorometoxi)benzensulfonil]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirol[3,4-c]pirol-2-il}-3-hidroxiopropan-1-onă		m/z: 391,1
55	(5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanonă		
56 ^a	(5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(morfolin-3-il)metanonă		
57	1-(5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-metoxipropan-1-onă		
58	1-(5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-metoxipropan-1-onă		

Radicalul morfolină a fost protejat cu o grupare Boc pe azot peste tot la sinteza acestei molecule. Etapa de sinteză finală a fost deprotejarea grupării Boc (vezi etapa 2 in Exemplul 46).

Exemplul 47: PKR(wt/fără FBP), PKR(G332S/cu FBP), PKR(R510Q/fără FBP)

5 Protocol de Analiză a Luminiscenței

În unele realizări, un „Compus care Activează PKR“ se referă la un compus având una sau mai multe caracteristici cand este testat în conformitate cu următorul Protocol de Analiză a Luminiscenței din Exemplul 47 efectuat cu PKR de tip sălbatic (wt) și/sau oricare una sau mai

multe forme mutante G332S ale PKR sau forme mutante R510Q ale PKR: (1) o valoare AC₅₀ mai mică de 40 μM (de exemplu, compuși cu valori AC₅₀ de “+”, “++”, sau “+++” în Tabelul 6); (2) o valoare % Nr de ori maxim (% Nr. de ori MAX) mai mare de 75%; și/sau (3) o valoare % Nr de ori la concentrația compusului 1,54 μM (% Nr. de ori@1,54 μM) de cel puțin 75%. În unele realizări, un Compus care Activează PKR poate avea: (1) o valoare AC₅₀ mai mică de 0,1 μM (de exemplu, compuși cu valori AC₅₀ de “+++” în Tabelul 6), 0,1-1,0 μM (de exemplu, compuși cu valori AC₅₀ de “+” în Tabelul 6); (2) un % Nr. de ori MAX de 75%-250%, 250-500%, sau 75%-500%; și/sau (3) un % Nr. de ori@1,54 μM de 75%-250%, 250-500%, sau 75%-500%. În unele realizări, un Compus care Activează PKR are (1) o valoare AC₅₀ mai mică de 1,0 μM; (2) un % Nr. de ori MAX de 75%-500%; și/sau (3) un % Nr. de ori@1,54 μM de 75%-500%, obținute în Protocolul de Analiză a Luminiscentei cu oricare una sau mai multe din PKR de tip sălbatic (wt), forme mutante G332S ale PKR, sau forme mutante R510Q ale PKR. În unele realizări, un Compus care Activează PKR are (1) o valoare AC₅₀ mai mică de 1,0 μM; (2) un % Nr. de ori MAX de 75%-500%; și/sau (3) un % Nr. de ori@1,54 μM de 75%-500%, obținute în Protocolul de Analiză a Luminiscentei cu PKR de tip sălbatic (wt). În unele realizări, un Compus care Activează PKR are (1) o valoare AC₅₀ mai mică de 1,0 μM; (2) un % Nr. de ori MAX de 75%-500%; și/sau (3) un % Nr. de ori@1,54 μM de 75%-500%, obținute în Protocolul de Analiză a Luminiscentei cu oricare una sau cu ambele, formă mutantă G332S a PKR sau formă mutantă R510Q a PKR.

Fosforilarea Adenozin-5'-difosfatului (ADP) de diferiți mutați ai PKR a fost determinată prin Testul KinaseGloPlus (Promega) în prezența sau absența FBP [D-Fructoz-1,6-difosfat; BOC Sciences, CAS: 81028-91-3], după cum urmează. Dacă nu s-a indicat altfel, toți reactivii au fost cumpărați de la Sigma-Aldrich. Toți reactivii au fost preparați în tampon conținând Tris-HCl 50 mM, KCl 100 mM, MgCl₂ 5 mM, și Triton X100 0,01%, BSA 0,03%, și DTT 1 mM. Enzimă și PEP [Acid fosfo(enol) piruvic] s-au adăugat 2x la toate godeurile unei plăci gata de testare conținând diluții seriale ale compușilor testați sau vehicul DMSO. Concentrațiile finale ale enzimei pentru PKR(wt), PKR(R510Q), și PKR(G332S) au fost 0,8 nM, și respectiv 10 nM. Concentrațiile finale ale PEP au fost 100 μM. Amestecul enzimă/PEP a fost incubat cu compușii timp de 30 minute la RT, înainte testul a fost inițiat cu adăugare de 2x ADP [Adenozin-5'-difosfat] și KinaseGloPlus. Concentrația finală de ADP a fost 100 μM. Concentrația finală a KinaseGloPlus a fost 12,5%. Pentru testele conținând FBP, acest reactiv se adaugă la 30 μM după începerea reacției. Reacțiile au fost lăsate să progreseze timp de 45 minute la RT până când luminiscenta a fost înregistrată de către BMG PHERAstar FS Multilabel Reader. Toți compușii au fost testați în triplicat la concentrații care variază de la 42,5 μM până la 2,2 nM în DMSO 0,83%.

Valorile luminiscentei au fost convertite la % Nr de ori de creștere prin normalizarea la medie a controlului DMSO și multiplicare cu 100. Max, min, panta și AC₅₀ au fost determinate prin algoritmul de fitare a patru parametri standard al ActivityBase XE Runner. Compușii au fost evaluați cu trei parametri - AC₅₀, % Nr. de ori MAX, și % Nr. de ori@1,54 μM (FIG. 1). Valoarea AC₅₀ pentru un compus este concentrația (μM) corespunzătoare mediei între valorile maximă și minimă ale fitării curbei logistice cu patru parametri (adică, la care % nr de ori de creștere de-a lungul curbei logistice cu patru parametri este jumătate din % Nr. de ori MAX și % Nr. de ori MIN (% Nr de ori mediu)), % Nr. de ori MAX este cea mai mare creștere ca nr. de ori observată la orice concentrație de compus, și % Nr. de ori@1,54 μM este cea mai mare creștere ca nr. de ori la o concentrație de compus de 1,54 μM. Parametrul % Nr. de ori@1,54 μM a fost selectat pentru a capta elemente atât de AC₅₀ cât și de % Nr. de ori MAX și pentru a furniza ordonarea atât pe bază de potență cât și de efect. Concentrația compusului de 1,54 μM a fost aleasă ca fiind una care poate să diferențieze optim setul de compuși pe baza intervalului de activitate observat.

Așa cum s-a stabilit în Tabelele 6 și 7 de mai jos, valorile AC₅₀ (coloanele A, D, G) sunt definite după cum urmează: ≤ 0,1 μM (+++); > 0,1 μM și ≤ 1,0 μM (++); > 1,0 μM și ≤ 40 μM (+); > 40 μM (0). Valorile % Nr. de ori MAX (coloanele B, E, H) sunt definite după cum urmează: ≤ 75% (+); > 75% și ≤ 250% (++); > 250% și ≤ 500% (+++). Valorile % Nr. de ori@1,54 μM (coloanele C, F, I) sunt definite după cum urmează: ≤ 75% (+); > 75% și ≤ 250% (++); > 250% și ≤ 500% (+++).

55 TABELUL 6 - Date biologice

Exemplu	PKRG332S			PKRR510Q			Tip Sălbatic		
	Condiții ¹			Condiții ¹			Condiții ¹		
	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1	++	++	++	+++	+++	+++	+++	++	++
2	+	++	++	+	+++	++	+	++	++

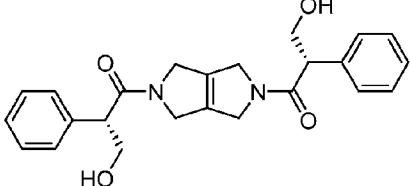
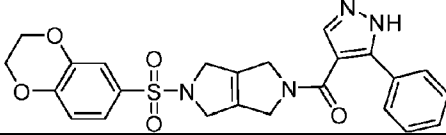
Exemplu	PKRG332S			PKRR510Q			Tip Sălbatic		
	Condiții ¹			Condiții ¹			Condiții ¹		
	A	B	C	D	E	F	G	H	I
3 ^a	+	++	++	++	+++	++	+++	++	++
4 ^a				+	++	++	+	++	++
5 ^b	+	++	++	+	+++	++	++	++	++
6 ^b	0			0			+	++	++
7	+++			++			++	++	++
8							+++	+++	+++
9							+++	++	++
10							+++	+++	++
11							++	+++	++
12							++	+++	+++
13							++	+++	++
14	++	++	++	+	+++	++	++	+++	+++
15	0	++	++	+	+++	++	++	++	++
16	++	++	++	+	+++	++	++	+++	++
17							++	++	++
18	0	++	++	+++	++	++			
19	0	++	++	++	+++	++	++	++	++
20	++	++	++	+	+++	++	++	+++	++
21							+	++	++
22							++	+++	+++
23							++	+++	+++
24							++	+++	++
25							++	+++	++
26	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
27	+++	++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++
28	+++	++	++	+	+++	++	++	+++	++
29	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
30	++	++	++	++	+++	+++	++	+++	+++
31	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
32	0	++	++	+++	++	++	+++	++	++
33 ^c	0	++	++	+	+++	++	+	++	++
34 ^c	++	++	++	+++	+++	+++	+++	++	++
35	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	++	++
36	0	++	++	+	++	++	++	++	++
37	0	++	++	+++	+++	+++	++	++	++
38									
39	+++	++	++	++	+++	+++	++	+++	+++
40				+	+++	++			
41 ^d	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
42 ^d	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
43	++	++	++	+	+++	+++	++	+++	+++
44 ^e	+	++	++	0	++	++	+	++	++
45 ^e	++	++	++	+	+++	++	++	+++	++
46	0	++	++	0	++	++	+++	++	++
47	0	++	++	+	+++	++	++	++	++
48	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
49	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
50	++	++	++	++	+++	+++	++	+++	++
51	++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
52	++	++	++	+	+++	++	++	++	++
53	0	++	++	+	++	++	++	++	++
54				+	+++	++	+	+++	++
55									
56	0	++	++	+	++	++			

Exemplu	PKRG332S			PKRR510Q			Tip Sălbatic		
	Condiții ¹			Condiții ¹			Condiții ¹		
	A	B	C	D	E	F	G	H	I
57	+++	++	++	++	++	++			
58	+++	++	++	++	+++	++			

^a Compușii 3 și 4 sunt enantiomeri, dar stereochemia absolută este nedeterminată; Compușii 5 și 6 sunt enantiomeri, dar stereochemia absolută este nedeterminată; Compușii 33 și 34 sunt enantiomeri, dar stereochemia absolută este nedeterminată; ^dCompușii 41 și 42 sunt enantiomeri, dar stereochemia absolută este nedeterminată; Compușii 44 și 45 sunt enantiomeri, dar stereochemia absolută este nedeterminată.

¹A - AC₅₀ LUM KGP FBP AC₅₀ μM g medie;
 B - AC₅₀ LUM KGP FBP % Nr. de ori MAX medie;
 C - AC₅₀ LUM KGP FBP % Nr. de ori@1,54 μM medie
 D - AC₅₀ LUM KGP woFBP AC₅₀ μM g medie;
 E - AC₅₀ LUM KGP woFBP % Nr. de ori MAX medie;
 F - AC₅₀ LUM KGP woFBP % Nr. de ori@1,54 μM medie
 G - AC₅₀ LUM KGP woFBP AC₅₀ μM g medie;
 H - AC₅₀ LUM KGP woFBP % Nr. de ori MAX medie;
 I - AC₅₀ LUM KGP woFBP % Nr. de ori@1,54 μM medie.

TABELUL 7 - Date biologice ale Compușilor suplimentari.

Exemplu	Structură	PKRG332S		PKRR510Q	
		Condiții ¹		Condiții ¹	
		A	D	A	D
59		0	0	0	0
60		0	0	0	0

¹A - AC₅₀ LUM KGP FBP AC₅₀ μM g medie;
 D - AC₅₀ LUM KGP woFBP AC₅₀ μM g medie.

5 Echivalenți

Cei calificați în domeniu vor recunoaște, sau vor putea să constate, utilizând nu mai mult decât experimentarea de rutină, numeroși echivalenți pentru realizările specifice descrise în mod special în acest document

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- WO-A1-2010/028761
- WO-A1-2012/151450
- WO-A1-2014/061031
- WO-A1-2014/139144

(57) Revendicări:

1. Un compus selectat din grupul constand din:

Exemplu	Structură	Denumire
1		(S)-1-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirololo[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă
3		(R)-1-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirololo[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)propan-1-onă
26		(2S,3R și 2R,3S)-1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirololo[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilbutan-1-onă
27		(2R,3R și 2S,3S)-1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirololo[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilbutan-1-onă
29		(S)-1-(5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirololo[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă
31		(S)-1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirololo[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă
37		1-(5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirololo[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-onă
41		(S)-1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirololo[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)propan-1-onă
48		1-(5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirololo[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă

Exemplu	Structură	Denumire
49		1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă
51		(2S)-3-hidroxi-2-fenil-1-[5-(piridin-2-sulfonyl)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirol[3,4-c]pirol-2-il]propan-1-onă

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia.

2. Compusul conform revendicării 1, în care compusul este (S)-1-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia.

3. Compusul conform revendicării 1, în care compusul este (R)-1-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)propan-1-onă sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia.

4. Compusul conform revendicării 1, în care compusul este (2S,3R și 2R,3S)-1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilbutan-1-onă sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia.

5. Compusul conform revendicării 1, în care compusul este (2R,3R și 2S,3S)-1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilbutan-1-onă sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia.

6. Compusul conform revendicării 1, în care compusul este (S)-1-(5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia.

7. Compusul conform revendicării 1, în care compusul este (S)-1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

8. Compusul conform revendicării 1, în care compusul este 1-(5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-onă sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia.

9. Compusul conform revendicării 1, în care compusul este (S)-1-(5-((4-(difluoro-

metoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)propan-1-onă sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia.

10. Compusul conform revendicării 1, în care compusul este 1-(5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia.

11. Compusul conform revendicării 1, în care compusul este 1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia.

12. Compusul conform revendicării 1, în care compusul este (2S)-3-hidroxi-2-fenil-1-[5-(piridin-2-sulfonil)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirol[3,4-c]pirol-2-il]propan-1-onă sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia.

13. O compoziție farmaceutică, cuprinzând un compus conform oricăreia dintre revendicările 1-12 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și un purtător acceptabil farmaceutic.

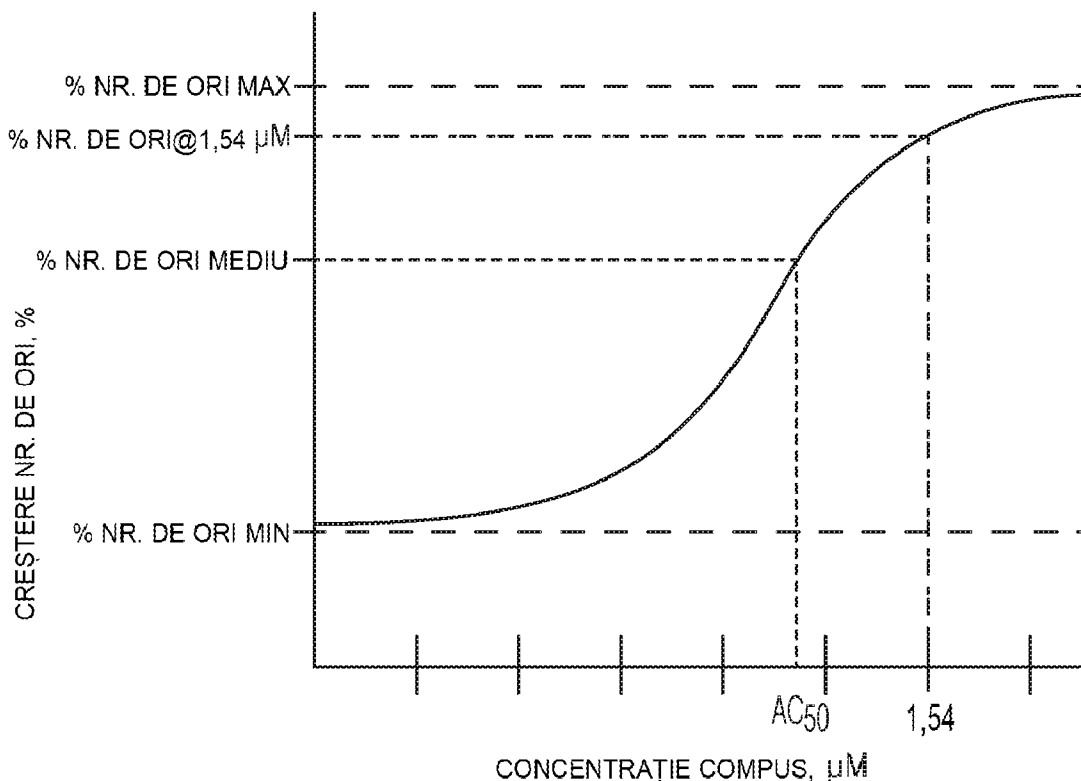


Fig. 1