

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 675 903**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4965 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61P 7/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.05.2012 PCT/US2012/036412**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.11.2012 WO12151451**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.05.2012 E 12722013 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.04.2018 EP 2704721**

54 Título: **Activadores de piruvato quinasa para uso en terapia**

30 Prioridad:

03.05.2011 US 201161482171 P

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

13.07.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

SU, SHIN-SAN MICHAEL

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 675 903 T3

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

DESCRIPCIÓN

Activadores de piruvato quinasa para uso en terapia

Esta solicitud reivindica la prioridad a partir de la solicitud U.S.S.N. 61/482.171, presentada el 3 de mayo de 2011.

La deficiencia de piruvato quinasa (PKD) es uno de los defectos enzimáticos más comunes en los eritrocitos en el duc humano a las mutaciones autosómicas recesivas del gen *PKLR* (Zanella, A., y col., Br J Haematol 2005, 130 (1), 11-25). También es la mutación enzimática más frecuente en la vía glicolítica central y solo secundaria a la deficiencia de glucosa-6 fosfato deshidrogenasa (G6PD) (Kedar, P., y col., Clin Genet 2009, 75 (2), 157-62) de la ruta alterna de monofosfato de hexosa.

Los eritrocitos humanos son únicos porque pierden el núcleo cuando maduran. Los eritrocitos inmaduros tienen núcleo, pero durante la eritropoyesis temprana, antes de convertirse en reticulocitos circulantes, extruyen los núcleos, así como otros orgánulos como las mitocondrias, el retículo endoplasmático y el aparato de Golgi, para dejar espacio a la hemoglobina transportadora de oxígeno. Como resultado de la falta de mitocondrias, los glóbulos rojos maduros no utilizan el oxígeno que transportan para sintetizar económicamente el fosfato de adenosina (ATP) como lo hacen otras células diferenciadas normales. En vez de eso, los glóbulos rojos dependen completamente de la glicólisis anaeróbica para ciclar el dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD^+) y para producir ATP, una fuente de energía esencial ampliamente utilizada para controlar las bombas de K^+/Na^+ y Ca^{2+} dependientes de ATPasa, con el fin de mantener la integridad y flexibilidad de la membrana celular a medida que navegan a través de los vasos sanguíneos. En el trastorno de PKD, dos anomalías metabólicas distintivas principales son el agotamiento de ATP y el aumento concomitante de 2,3-difosfoglicerato consistente con la acumulación de intermediarios glicolíticos superiores. Además, una de las consecuencias de la disminución del nivel de ATP y piruvato es la disminución del nivel de lactato que conduce a la incapacidad para regenerar el NAD^+ a través de lactato deshidrogenasa para un uso posterior en la glicólisis. La falta de ATP altera el gradiente de cationes a través de la membrana de los glóbulos rojos, causando la pérdida de potasio y agua, lo que causa deshidratación, contracción y crenación de las células y provoca destrucción prematura y disminución de la vida útil de los glóbulos rojos (RBC). Dichos RBC defectuosos se destruyen en el bazo, y la tasa de hemólisis excesiva en el bazo conduce a la manifestación de la anemia hemolítica. El mecanismo exacto por el cual la PKD secuestra glóbulos rojos recién madurados en el bazo para acortar eficazmente las semividas totales de los glóbulos rojos circulantes aún no está claro, pero estudios recientes sugieren que la desregulación metabólica afecta no solo la supervivencia celular sino también el proceso de maduración que resulta en eritropoyesis ineficaz (Aizawa, S. y col., Exp Hematol 2005, 33 (11), 1292-8).

La piruvato quinasa cataliza la transferencia de un grupo fosforilo desde fosfoenolpiruvato (PEP) a ADP, produciendo una molécula de piruvato y una molécula de ATP. La enzima tiene un requisito absoluto por los cationes Mg^{2+} y K^+ para conducir la catálisis. PK funciona como la última etapa crítica en la glicólisis porque es una reacción esencialmente irreversible en condiciones fisiológicas. Además de su función de sintetizar una de las dos moléculas de ATP del metabolismo de la glucosa en piruvato, la piruvato quinasa también es un importante regulador del metabolismo celular. Controla el flujo de carbono en la glicólisis inferior para proporcionar metabolitos intermedios clave para alimentar procesos biosintéticos, como la ruta de la pentosa-fosfato, entre otros, para mantener un metabolismo celular saludable. Debido a estas funciones críticas, la piruvato quinasa está estrechamente controlada tanto en la expresión génica como en los niveles alostéricos enzimáticos. En los mamíferos, la piruvato quinasa totalmente activada existe como una enzima tetramérica. Cuatro isozimas diferentes (M1, M2, L y R) se expresan a partir de dos genes separados. La isozima PKR específica de eritrocito se expresa a partir del gen *PKLR* ("gen L") localizado en el cromosoma 1q21. Este mismo gen también codifica la isozima PKL, que se expresa predominantemente en el hígado. *PKLR* consiste en 12 exones con el exón 1 específico de eritrocito, mientras que el exón 2 es específico del hígado. Las otras dos isozimas de mamífero PKM1 y PKM2 se producen a partir del gen *PKM* ("gen M") mediante eventos de empalme alternativos controlados por proteínas hnRNP. La isozima PKM2 se expresa en tejidos fetales y en células proliferantes adultas tales como células cancerosas. Tanto PKR como PKM2 están de hecho expresadas en proeritroblastos. Sin embargo, tras la diferenciación y maduración de los eritrocitos, la PKM2 disminuye gradualmente su expresión y se reemplaza progresivamente por PKR en los eritrocitos maduros.

Los compuestos y composiciones que comprenden compuestos que modulan PKM2 se describen en el documento WO 2011/002817 A1.

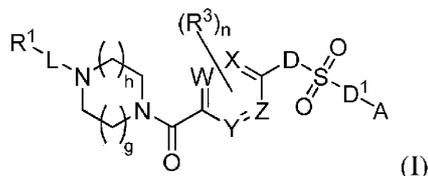
Clínicamente, el trastorno por deficiencia hereditaria de PKR se manifiesta como anemia hemolítica no esferocítica. La gravedad clínica de este trastorno varía desde síntomas no observables en hemólisis totalmente compensada hasta anemia severa potencialmente fatal que requiere transfusiones crónicas y/o esplenectomía en el desarrollo temprano o durante el estrés fisiológico o infecciones graves. La mayoría de las personas afectadas que son asintomáticas, paradójicamente debido a una mayor capacidad de transferencia de oxígeno, no requieren ningún tratamiento. Sin embargo, para algunos de los casos más severos, aunque extremadamente raros en cuanto a población, con una prevalencia estimada de 51 por millón (Beutler, E. Blood 2000, 95 (11), 3585-8), no existe un tratamiento modificador de la enfermedad disponible para estos pacientes aparte de los cuidados paliativos (Tavazzi,

D. y col., *Pediatr Ann* 2008, 37 (5), 303-10). Estos pacientes con anemia hemolítica no esferocítica hereditaria (HNSHA) presentan una clara necesidad médica no satisfecha.

Las mutaciones genéticas heterogéneas en PKR conducen a la desregulación de su actividad catalítica. Desde la clonación inicial de PKR y respuesta de una única mutación puntual Thr³⁸⁴>Met asociada a un paciente con HNSHA (Kanno, H. y col., *Proc Natl Acad Sci USA* 1991, 88 (18), 8218-21), ahora hay casi 200 mutaciones diferentes reportadas asociadas con esta enfermedad, reportadas en todo el mundo (Zanella, A. y col., *Br J Haematol* 2005, 130 (1), 11-25; Kedar, P., y col., *Clin Genet* 2009, 75 (2), 157-62; Fermo, E. y col., *Br J Haematol* 2005, 129 (6), 839-46; Pissard, S. y col., *Br J Haematol* 2006, 133 (6), 683-9). Aunque estas mutaciones representan lesiones genéticas de amplio espectro que incluyen anomalías de supresión y transcripcionales o de traducción, el tipo más común es la mutación sin sentido en la región codificante que de una manera u otra afecta los residuos conservados dentro de dominios que son estructuralmente importantes para la función catalítica óptima de PKR. El patrón de prevalencia de la mutación parece estar distribuido de manera desigual hacia orígenes étnicos específicos. Por ejemplo, las sustituciones de codones más frecuentes reportadas para pacientes norteamericanos y europeos parecen ser Arg⁴⁸⁶>Trp y Arg⁵¹⁰>Gln, mientras que las mutaciones Arg⁴⁷⁹>His, Arg⁴⁹⁰>Trp y Asp³³¹>Gly se encontraron con mayor frecuencia en pacientes asiáticos (Kedar, P., y col., *Clin Genet* 2009, 75 (2), 157-62).

Los documentos WO 2011/109441 A1 y WO 2012/069503 A1 divulgan bloqueadores de los canales de potasio. Bentler y col., *Am. J. Med.* 1987, 83 (5), 899-904 describen actividad elevada de piruvato quinasa en pacientes con anemia hemolítica.

La presente invención se relaciona con un compuesto para uso en un método para aumentar la vida útil de los glóbulos rojos (RBC) en un paciente con deficiencia de piruvato quinasa (PKD) que lo necesita, que comprende poner en contacto sangre con una cantidad efectiva de (1) un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o (2) una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que la deficiencia de piruvato quinasa es una deficiencia de piruvato quinasa R, en la que:



W, X, Y y Z se seleccionan cada uno independientemente de CH o N;

D y D¹ se seleccionan independientemente de un enlace o NR^b;

A es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

L es un enlace, -C(O)-, -(CR^cR^c)_m-, -OC(O)-, -(CR^cR^c)_m-OC(O)-, -(CR^cR^c)_m-C(O)-, -NR^bC(S)-, o -NR^bC(O)- (donde el punto de la unión a R¹ está en el lado izquierdo);

R¹ se selecciona entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; cada uno de los cuales está sustituido con 0-5 apariciones de R^d;

cada R³ se selecciona independientemente entre halo, haloalquilo, alquilo, hidroxilo y -OR^a, o dos R³ adyacentes tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^a se selecciona independientemente entre alquilo, acilo, hidroxialquilo y haloalquilo;

cada R^b se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo;

cada R^c se selecciona independientemente entre hidrógeno, halo, alquilo, alcoxi y haloalcoxi o dos R^c tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido;

cada R^d se selecciona independientemente entre halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquilo, alquínilo, nitro, ciano, hidroxilo, -C(O)R^a, -OC(O)R^a, -C(O)OR^a, -SR^a, -NR^aR^b y -OR^a, o dos R^d tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

n es 0, 1 o 2;

m es 1, 2 o 3;

h es 0, 1, 2;

g es 0, 1 o 2.

Además, la presente invención se refiere a un compuesto para uso en la regulación de los niveles de 2,3-difosfoglicerato en la sangre en un paciente con deficiencia de piruvato quinasa (PKD) que requiere del mismo que comprende el contacto de la sangre con una cantidad eficaz de (1) un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o (2) una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable; en el que la deficiencia de piruvato quinasa es una deficiencia de piruvato quinasa R, en el que la fórmula I es como se define en la reivindicación 1. La presente invención también está dirigida a un compuesto para uso en el tratamiento de anemia hemolítica que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una cantidad efectiva de (1) un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o (2) una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable; en el que la fórmula I es como se define en la reivindicación 1.

Se describe un compuesto para uso en un método para aumentar la vida útil de los glóbulos rojos (RBC) en un paciente con deficiencia de piruvato quinasa que lo necesita, que comprende poner en contacto sangre con una cantidad efectiva de (1) un compuesto divulgado en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición que comprende un compuesto divulgado en la presente memoria o una sal del mismo y un vehículo; o (3) una composición farmacéutica que comprende un compuesto divulgado en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que la deficiencia de piruvato quinasa es una deficiencia de piruvato quinasa R.

Se describe además un compuesto para uso en un método para regular los niveles de 2,3-difosfoglicerato en sangre en un paciente con deficiencia de piruvato quinasa que requiera del mismo que comprende el contacto de la sangre con una cantidad eficaz de (1) un compuesto divulgado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición que comprende un compuesto divulgado en el presente documento o una sal del mismo y un vehículo; o (3) una composición farmacéutica que comprende un compuesto divulgado en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que la deficiencia de piruvato quinasa es una deficiencia de piruvato quinasa R.

También se describe un compuesto para uso en un método para tratar la anemia hemolítica no esferocítica hereditaria que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de (1) un compuesto divulgado en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición farmacéutica que comprende un compuesto divulgado en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Se describe adicionalmente un compuesto para uso en un método para tratar la anemia de células falciformes que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de (1) un compuesto divulgado en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición farmacéutica que comprende un compuesto divulgado en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Se describe además un compuesto para uso en un método para el tratamiento de anemia hemolítica (por ejemplo, anemia hemolítica crónica causada por la deficiencia de fosfoglicerato quinasa, Blood Cells Mol Dis, 2011; 46 (3): 206) que comprende administrar a un sujeto que requiere del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de (1) un compuesto divulgado en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición farmacéutica que comprende un compuesto divulgado en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Se describe además un compuesto para uso en un método para el tratamiento de la talasemia (por ejemplo, beta-talasemia), esferocitosis hereditaria, eliptocitosis hereditaria, abetalipoproteinemia (o síndrome de Bassen-Kornzweig), hemoglobinuria paroxística nocturna, anemia hemolítica adquirida (por ejemplo, anemias congénitas (p. ej., enzimopatías)), o anemia de enfermedades crónicas que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de (1) un compuesto divulgado en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición farmacéutica que comprende un compuesto divulgado en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

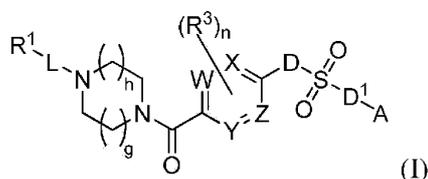
Se describe adicionalmente un compuesto para uso en un método para tratar enfermedades o afecciones que están asociadas con niveles aumentados de 2,3-difosfoglicerato (por ejemplo, enfermedades hepáticas (Am J Gastroenterol, 1987; 82 (12): 1283) y enfermedad de Parkinson (J. Neurol, Neurosurg, and Psychiatry 1976, 39: 952) que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de (1) un compuesto divulgado en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición farmacéutica que comprende un compuesto divulgado en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos y composiciones descritos en este documento son activadores de mutantes de PKR que tienen actividad inferior en comparación con el tipo silvestre, por lo que son útiles para los métodos de la presente

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

En una realización, para aumentar la vida útil de los glóbulos rojos, un compuesto, composición o composición farmacéutica descrita en este documento se agrega directamente a sangre entera o células empaquetadas extracorpóreamente o se proporciona al sujeto (por ejemplo, el paciente) directamente (por ejemplo, por vía ip, iv, im, oral, por inhalación (administración en aerosol), transdérmica, sublingual y otras rutas de administración). Sin estar limitados por la teoría, los compuestos descritos en la presente memoria aumentan la vida útil de los RBC, contrarrestando así el envejecimiento de la sangre almacenada, al impactar la velocidad de liberación de 2,3-DPG de la sangre. Una disminución en el nivel de concentración de 2,3-DPG induce un desplazamiento hacia la izquierda de la curva de disociación oxígeno-hemoglobina y desplaza el equilibrio alostérico hacia la derecha, o estado oxigenado, produciendo así una inhibición terapéutica de la polimerización intracelular que subyace a la enfermedad al aumentar la afinidad por el oxígeno debido al agotamiento de 2,3-DPG, estabilizando así la oxihemoglobina más soluble. De acuerdo con esto, en una realización, los compuestos y las composiciones farmacéuticas descritas en este documento son útiles como agentes contra la enfermedad. En otras realizaciones, para regular el 2,3-difosfoglicerato, un compuesto, composición o composición farmacéutica descrita en este documento se agrega directamente a sangre completa o células empaquetadas extracorpóreamente o se proporciona al sujeto (por ejemplo, el paciente) directamente (por ejemplo, por vía ip, iv, im, oral, inhalación (administración en aerosol), transdérmica, sublingual y otras rutas de administración).

Se describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de fórmula (I):



en la que:

W, X, Y y Z se seleccionan cada uno independientemente de CH o N;

D y D¹ se seleccionan independientemente de un enlace o NR^b;

A es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

L es un enlace, -C(O)-, -(CR^cR^c)_m-, -OC(O)-, -(CR^cR^c)_m-OC(O)-, -(CR^cR^c)_m-C(O)-, -NR^bC(S)-, o -NR^bC(O)- (donde el punto de la unión a R¹ está en el lado izquierdo);

R¹ se selecciona entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; cada uno de los cuales está sustituido con 0-5 apariciones de R^d;

cada R³ se selecciona independientemente entre halo, haloalquilo, alquilo, hidroxilo y -OR^a, o dos R³ adyacentes tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^a se selecciona independientemente entre alquilo, acilo, hidroxialquilo y haloalquilo;

cada R^b se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo;

cada R^c se selecciona independientemente entre hidrógeno, halo, alquilo, alcoxi y haloalcoxi o dos R^c tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido;

cada R^d se selecciona independientemente entre halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquilo, alquínilo, nitro, ciano, hidroxilo, -C(O)R^a, -OC(O)R^a, -C(O)OR^a, -SR^a, -NR^aR^b y -OR^a, o dos R^d tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

n es 0, 1 o 2;

m es 1, 2 o 3;

h es 0, 1, 2; y

g es 0, 1 o 2.

Breve descripción de las figuras

5 La Figura 1 representa una tabla de compuestos a modo de ejemplo.

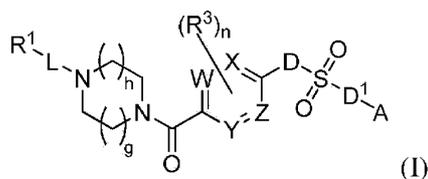
Los detalles de construcción y la disposición de los componentes expuestos en la siguiente descripción o ilustrados en los dibujos no son limitativos. Las formas de realización pueden practicarse o llevarse a cabo de varias maneras. Además, la fraseología y la terminología utilizadas en este documento son para fines de descripción y no deben considerarse como limitantes. El uso de "que incluye", "que comprende", o "que tiene", "que contiene", "que implica" y variaciones de los mismos en la presente memoria, pretende abarcar los ítems enumerados a continuación y sus equivalentes, así como ítems adicionales.

10

Compuestos

Se describen en la presente invención compuestos y composiciones que activan PKR de tipo silvestre y/o diversas PKR mutantes tales como las descritas en este documento.

15 Se describe un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que:

W, X, Y y Z se seleccionan cada uno independientemente de CH o N;

20 D y D¹ se seleccionan independientemente de un enlace o NR^b;

A es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

L es un enlace, -C(O)-, -(CR^cR^c)_m-, -OC(O)-, -(CR^cR^c)_m-OC(O)-, -(CR^cR^c)_m-C(O)-, -NR^bC(S)-, o -NR^bC(O)- (donde el punto de la unión a R¹ está en el lado izquierdo);

25 R¹ se selecciona entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; cada uno de los cuales está sustituido con 0-5 apariciones de R^d;

cada R³ se selecciona independientemente entre halo, haloalquilo, alquilo, hidroxilo y -OR^a, o dos R³ adyacentes tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^a se selecciona independientemente entre alquilo, acilo, hidroxialquilo y haloalquilo;

cada R^b se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo;

30 cada R^c se selecciona independientemente entre hidrógeno, halo, alquilo, alcoxi y haloalcoxi o dos R^c tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido;

cada R^d se selecciona independientemente entre halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquilo, alquinilo, nitro, ciano, hidroxilo, -C(O)R^a, -OC(O)R^a, -C(O)OR^a, -SR^a, -NR^aR^b y -OR^a, o dos R^d tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

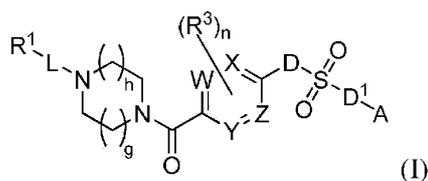
35 n es 0, 1 o 2;

m es 1, 2 o 3;

h es 0, 1, 2; y

g es 0, 1 o 2.

Se describe adicionalmente un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que:

W, X, Y y Z se seleccionan cada uno independientemente de CH o N;

D y D¹ se seleccionan independientemente de un enlace o NR^b;

5 A es heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido;

L es un enlace, -C(O)-, -(CR^cR^c)_m-, -OC(O)-, -(CR^cR^c)_m-OC(O)-, -(CR^cR^c)_m-C(O)-, -NR^bC(S)-, o -NR^bC(O)-;

R¹ se selecciona entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; cada uno de los cuales está sustituido con 0-5 apariciones de R^d;

10 cada R³ se selecciona independientemente entre halo, haloalquilo, alquilo, hidroxilo y -OR^a, o dos R³ adyacentes tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un ciclilo opcionalmente sustituido;

cada R^a se selecciona independientemente entre alquilo, acilo, hidroxialquilo y haloalquilo;

cada R^b se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo;

cada R^c se selecciona independientemente entre hidrógeno, halo, alquilo, alcoxi y haloalcoxi o dos R^c tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido;

15 cada R^d se selecciona independientemente entre halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquilo, alquinilo, nitro, ciano, hidroxilo, -C(O)R^a, -OC(O)R^a, -C(O)OR^a, -SR^a, -NR^aR^b y -OR^a, o dos R^d tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

n es 0, 1 o 2;

m es 1, 2 o 3;

20 h es 0, 1, 2; y

g es 0, 1 o 2. En algunas realizaciones, h es 1. En algunas realizaciones, h es 2.

En algunas realizaciones, g es 1. En algunas realizaciones, g es 2.

En algunas realizaciones, tanto h como g son 1. En algunas realizaciones, h es 1 y g es 2. En algunas realizaciones, g es 1 y h es 2.

25 En algunas realizaciones, W, X, Y y Z son CH. En algunas realizaciones, al menos uno de W, X, Y y Z es N. En algunas realizaciones, al menos dos de W, X, Y y Z son N. En algunas realizaciones, al menos tres de W, X, Y y Z son N.

30 En algunas realizaciones, W, X, Y, Z y los carbonos a los que están unidos forman un anillo de piridilo. En algunas realizaciones, W, X, Y, Z y los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de pirimidilo. En algunas realizaciones, W, X, Y, Z y los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de piridazinilo.

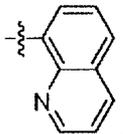
En algunas realizaciones, W, X y Y son CH y Z es N.

En algunas realizaciones, X, Y y Z son CH y W es N.

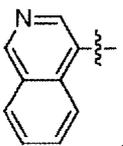
35 En algunas realizaciones, D es NR^b y D¹ es un enlace. En algunas realizaciones, D es un enlace y D¹ es NR^b. En algunas realizaciones, tanto D como D¹ son NR^b. En algunas realizaciones, R^b es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En algunas realizaciones, R^b es hidrógeno (H).

40 En algunas realizaciones, A es un heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros (por ejemplo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, isoquinolilo, indolilo, benzoxazolilo, pirrolopiridilo, pirrolopirimidilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo o benzoxazolilo). En algunas realizaciones, A es un heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros que contiene N. En algunas realizaciones, A es quinazolinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 8-quinazolinilo o 4-quinazolinilo), quinoxalinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 5-quinoxalinilo), quinolinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 4-quinolinilo u 8-quinolinilo), cinolinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 8-cinolinilo), isoquinolinilo opcionalmente sustituido, indolilo opcionalmente sustituido (7-indolilo), benzoxazolilo opcionalmente sustituido (por

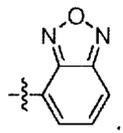
ejemplo, 7-benzoxazolilo), pirrolopiridilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 4-pirrolopiridilo), pirrolopirimidilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 4-pirrolopirimidilo), bencimidazolilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 7-bencimidazolilo), benzotiazolilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 4-benzotiazolilo, 2-metil-4-benzotiazolilo o 7-benzotiazolilo), o benzoxazolilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 4-benzoxazolilo). En algunas realizaciones, A está opcionalmente sustituido con halo. En algunas realizaciones, A es



En algunas realizaciones, A es

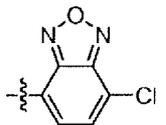


En algunas realizaciones, A es una imagen opcionalmente sustituida



10

En algunas realizaciones, A es



En algunas realizaciones, L es un enlace.

15 En algunas realizaciones, L es $-(CR^cR^c)_m-$ y m es 1. En algunos aspectos de estas realizaciones, cada R^c es hidrógeno. En algunos aspectos de estas realizaciones, un R^c es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo) y el otro R^c es hidrógeno. En algunos aspectos de estas realizaciones, un R^c es halo (por ejemplo, flúor) y un R^c es hidrógeno. En algunos aspectos de estas realizaciones, ambos R^c son halo (por ejemplo, flúor). En algunos aspectos de estas realizaciones, un R^c es alcoxi (por ejemplo, metoxi o etoxi) y un R^c es hidrógeno. En algunos aspectos de estas formas de realización, ambos R^c son alcoxi (p. ej., metoxi o etoxi). En algunos aspectos de estas realizaciones, dos R^c tomados junto con el carbono al que están unidos forman un cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo).

20

En algunas realizaciones, L es $-(CR^cR^c)_m-$ y m es 2. En algunos aspectos de estas realizaciones, cada R^c es hidrógeno. En algunos aspectos de estas realizaciones, 1 R^c es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo) y cada uno de los otros R^c es hidrógeno. En algunos aspectos de estas realizaciones, dos R^c tomados junto con el carbono al que están unidos forman un cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo) y cada uno de los otros dos R^c es hidrógeno.

25 En algunas realizaciones, L es $-(CR^cR^c)_m-$ y m es 3. En algunos aspectos de estas realizaciones cada R^c es hidrógeno.

En algunas realizaciones, L es $-C(O)-$.

En algunas realizaciones, L es $-O-C(O)-$.

En algunas realizaciones, L es $NR^bC(O)-$ y R^b es H. En algunas realizaciones, L es $NR^bC(S)-$ y R^b es H.

30 En algunas realizaciones, L es $-(CR^cR^c)_m-C(O)-$ y m es 1. En algunos aspectos de estas realizaciones, cada R^c es hidrógeno. En algunos aspectos de estas realizaciones, un R^c es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo) y un R^c es hidrógeno. En algunos aspectos de estas realizaciones, ambos R^c son alquilo (por ejemplo, metilo o etilo).

En algunas realizaciones, L es $-(CR^cR^c)_m-C(O)-$ y m es 2. En algunos aspectos de estas realizaciones, cada R^c es hidrógeno.

35 En algunas realizaciones, L es $-(CR^cR^c)_m-C(O)-$ y m es 3. En algunos aspectos de estas realizaciones, cada R^c es hidrógeno.

En algunas realizaciones, R¹ es alquilo sustituido con 0-5 apariciones de R^d (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, o n-butilo). En algunas realizaciones, R¹ es metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, o n-butilo. En algunas realizaciones, R¹ es etilo o propilo (n-propilo o i-propilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, L es un enlace, -CH₂-, -C(O)-, o -O(CO)-. En algunos aspectos de estas realizaciones, L es -O(CO)-.

5 En algunas realizaciones, R¹ es alquilo sustituido con 1 aparición de R^d (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, o n-butilo). En algunas realizaciones, R¹ es metilo, etilo o n-propilo sustituido con 1 aparición de R^d. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^d es halo (por ejemplo, flúor o cloro). En algunos aspectos de estas realizaciones, R^d es -C(O)OR^a. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^a es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, L es -NHC(O)-.

10 En algunas realizaciones, R¹ es alquilo sustituido con 2 apariciones de R^d (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, o n-butilo). En algunas realizaciones, R¹ es metilo, etilo o n-propilo sustituido con 2 apariciones de R^d. En algunas realizaciones, R¹ es n-propilo sustituido con 2 apariciones de R^d. En algunos aspectos de estas realizaciones, 1 R^d es ciano y el otro R^d es -NR^aR^b. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^a y R^b son hidrógeno. En algunos aspectos de estas realizaciones, L es -CH₂-.

15 En algunas realizaciones, R¹ es heteroarilo sustituido con 0-5 apariciones de R^d (por ejemplo, heteroarilo monocíclico que contiene S, heteroarilo monocíclico que contiene N o heteroarilo bicíclico que contiene N). En algunas realizaciones, R¹ es un heteroarilo monocíclico de 5-8 miembros sustituido con 0-5 apariciones de R^d (por ejemplo, tiofenilo, piridilo, pirimidilo o pirazilo). En algunas realizaciones, R¹ es piridilo sustituido con 0-5 apariciones de R^d (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo), pirimidilo sustituido con 0-5 apariciones de R^d (por ejemplo, 2-pirimidilo o 5-pirimidilo) o pirazinilo sustituido con 0-5 apariciones de R^d (por ejemplo, 2-pirazinilo). En algunas realizaciones, R¹ es tiazolilo sustituido con 0-5 apariciones de R^d (por ejemplo, 2-tiazolilo o 5-tiazolilo). En algunas realizaciones, R¹ es pirimidilo sustituido con 0-5 apariciones de R^d (por ejemplo, 2-pirimidilo). En algunas realizaciones, R¹ es tiadiazolilo sustituido con 0-5 apariciones de R^d (por ejemplo, 4-tiadiazolilo). En algunas realizaciones, R¹ es pirrolilo sustituido con 0-5 apariciones de R^d (por ejemplo, 2-pirrolilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, L es un enlace, -CH₂-, -C(O)- o -O(CO)-. En algunas realizaciones, R¹ es piridilo (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo).

En algunas realizaciones, R¹ es piridilo (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo) sustituido con 1 aparición de R^d. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^d es -OC(O)R^a. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^d es -OR^a. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^d es -C(O)OR^a. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^d es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, R^d es haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, R^d es halo (por ejemplo, flúor o cloro). En algunos aspectos de estas realizaciones, R^a es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, L es -CH₂-. En algunas realizaciones, R¹ es piridilo (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo) sustituido con 2 apariciones de R^d. En algunos aspectos de estas realizaciones, un R^d es -C(O)OR^a y el otro R^d es -OR^a. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^a es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, ambos R^d son halo (por ejemplo, flúor o cloro). En algunos aspectos de estas realizaciones, L es -CH₂-.

En algunas realizaciones, R¹ es pirimidilo (por ejemplo, 2-pirimidilo o 5-pirimidilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, L es un enlace.

40 En algunas realizaciones, R¹ es pirimidilo (por ejemplo, 2-pirimidilo o 5-pirimidilo) sustituido con 1 aparición de R^d. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^d es halo (por ejemplo, flúor o cloro).

En algunas realizaciones, R¹ es pirazinilo (por ejemplo, 2-pirazinilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, L es un enlace.

45 En algunas realizaciones, R¹ es tiazolilo (por ejemplo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo o 5-tiazolilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, L es -C(O)-.

En algunas realizaciones, R¹ es tiazolilo (por ejemplo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo o 5-tiazolilo) sustituido con 1 aparición de R^d. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^d es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, L es -C(O)-.

50 En algunas realizaciones, R¹ es tiofenilo sustituido con 0-5 apariciones de R^d (por ejemplo, 2-tiofenilo). En algunas realizaciones, R¹ es tiofenilo.

En algunas realizaciones, R¹ es tiadiazolilo (por ejemplo, 4-tiadiazolilo).

En algunas realizaciones, R¹ es pirrolilo (por ejemplo, 2-pirrolilo).

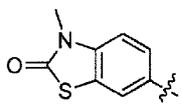
55 En algunas realizaciones, R¹ es cicloalquilo sustituido con 0-5 apariciones de R^d (por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo). En algunas realizaciones, R¹ es ciclopropilo. En algunas realizaciones, R¹ es ciclohexilo. En algunas realizaciones, R¹ es ciclohexilo. En algunos aspectos de estas realizaciones, L es -CH₂-C(O)-. En alguna

realización, R^1 es arilo sustituido con 0-5 apariciones de R^d . En algunos aspectos de estas realizaciones, L es un enlace, $-CH_2-$, $-C(O)-$ o $-O(CO)-$.

En algunas realizaciones, R^1 es arilo (por ejemplo, fenilo). En algunas realizaciones, R^1 es fenilo. En algunos aspectos de estas realizaciones, L es un enlace, $-CH_2-$, $-C(O)-$ o $-O(CO)-$.

- 5 En algunas realizaciones, R^1 es fenilo sustituido con 1 aparición de R^d . En algunos aspectos de estas realizaciones, R^d está sustituido en posición orto. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^d está sustituido en posición meta. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^d está sustituido en posición para. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^d es halo (por ejemplo, flúor, bromo o cloro). En algunos aspectos de estas realizaciones, R^d es alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, t-butilo, n-butilo o pentilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, R^d es haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, R^d es $-OR^a$. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^d es $-C(O)R^a$. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^d es $-SR^a$. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^d es $-C(O)OR^a$. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^d es ciano. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^d es $-NR^aR^b$. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^d es haloalcoxi (por ejemplo, difluorometoxi o trifluorometoxi). En algunos aspectos de estas realizaciones, R^d es hidroxilo. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^d es $-OC(O)R^a$. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^d es alquinilo (por ejemplo, 1-hexinilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, R^d es haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, R^a es alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo o pentilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, R^a es hidroxialquilo (por ejemplo, 2-hidroxietilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, R^a y R^b son alquilo (por ejemplo, metilo o etilo).
- 10 En algunos aspectos de estas realizaciones, R^a es acilo (por ejemplo, acetilo) y R^b es hidrógeno. En algunos aspectos de estas realizaciones, L es un enlace, $-CH_2-$, $-C(O)-$ o $-O(CO)-$.

- En algunas realizaciones, R^1 es fenilo sustituido con 2 apariciones de R^d . En algunos aspectos de estas realizaciones, ambos R^d son halo (por ejemplo, flúor o cloro). En algunos aspectos de estas realizaciones, ambos R^d son alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, 1 R^d es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo) y el otro es $-OR^a$. En algunos aspectos de estas realizaciones, 1 R^d es halo (por ejemplo, flúor o cloro) y el otro R^d es $-OR^a$. En algunos aspectos de estas realizaciones, ambos R^d son $-OR^a$. En algunos aspectos de estas realizaciones, 1 R^d es halo (por ejemplo, flúor o cloro) y el otro R^d es hidroxilo. En algunos aspectos de estas realizaciones, 1 R^d es halo (por ejemplo, flúor o cloro) y el otro es haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, 1 R^d es $-OR^a$ y el otro R^d es $-C(O)OR^a$. En algunos aspectos de estas realizaciones, 1 R^d es $-OR^a$ y el otro R^d es hidroxilo. En algunos aspectos de estas realizaciones, 1 R^d es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo) y el otro R^d es hidroxilo. En algunos aspectos de estas realizaciones, ambos R^d son hidroxilo. En algunos aspectos de estas realizaciones, 1 R^d es halo (por ejemplo, flúor) y el otro R^d es haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, ambos R^d son hidroxilo. En algunos aspectos de estas realizaciones, un R^d es haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo) y el otro R^d es alquilo (por ejemplo, metilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, dos R^d , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un heterociclilo opcionalmente sustituido. En algunos aspectos de estas realizaciones, dos R^d , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un heterociclilo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido. En algunos aspectos de estas realizaciones, dos R^d , junto con el anillo de fenilo al que están unidos, forman la siguiente estructura:



- 40 En algunos aspectos de estas realizaciones, R^a es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, L es un enlace, $-CH_2-$, $-C(O)-$ o $-O(CO)-$.

- En algunas realizaciones, R^1 es fenilo sustituido con 3 apariciones de R^d . En algunos aspectos de estas realizaciones, 3 R^d son halo (por ejemplo, flúor o cloro). En algunos aspectos de estas realizaciones, 2 R^d son halo (por ejemplo, flúor o cloro) y 1 R^d es hidroxilo. En algunos aspectos de estas realizaciones, 1 R^d es halo (por ejemplo, flúor o cloro), 1 R^d es alquilo (por ejemplo, metilo) y 1 R^d es hidroxilo. En algunos aspectos de estas realizaciones, 3 R^d son alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, 2 R^d son alquilo (por ejemplo, metilo o etilo) y 1 R^d es hidroxilo. En algunos aspectos de estas realizaciones, 2 R^d son halo (por ejemplo, flúor o cloro) y 1 R^d es $-OR^a$. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^a es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, 1 R^a es hidroxilo y 2 R^d son $-OR^a$. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^a es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, 3 R^d son $-OR^a$. En algunos aspectos de estas realizaciones, 3 R^d son halo (por ejemplo, flúor o cloro). En algunos aspectos de estas realizaciones, R^a es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, L es un enlace, $-CH_2-$, $-C(O)-$ o $-O(CO)-$.

- 55 En algunas realizaciones, R^1 es fenilo sustituido con 4 apariciones de R^d . En algunos aspectos de estas realizaciones, 1 R^d es hidroxilo, 1 R^d es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo) y 2 R^d son $-OR^a$. En algunos aspectos de

estas realizaciones, R^a es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, L es un enlace, -CH₂-, -C(O)- o -O(CO)-.

En algunas realizaciones, R¹ es heterociclilo sustituido con 0-5 apariciones de R^d.

5 En algunas realizaciones, R¹ es tetrahidrofuranilo sustituido con 0-5 apariciones de R^d (por ejemplo, 2-tetrahidrofuranilo o 3-tetrahidrofuranilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, R¹ es tetrahidrofuranilo (por ejemplo, 2-tetrahidrofuranilo o 3-tetrahidrofuranilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, L es -C(O)-.

10 En algunas realizaciones, R¹ es azetidínilo sustituido con 0-5 apariciones de R^d (por ejemplo, 3-azetidínilo). En algunas realizaciones, R¹ es azetidínilo (por ejemplo, 3-azetidínilo). En algunas realizaciones, R¹ es azetidínilo (por ejemplo, 3-azetidínilo) sustituido con 1 aparición de R^d. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^d es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, L es -C(O)-.

En algunas realizaciones, R¹ es arilo bicíclico de 10-14 miembros sustituido con 0-5 apariciones de R^d. En algunas realizaciones, R^d es naftilo sustituido con 0-5 apariciones de R^d. En algunas realizaciones, R^d es naftilo.

En algunas realizaciones, L es un enlace, -(CR^cR^c)_m-, -NR^bC(O)-, -(CR^cR^c)_m-C(O)-, -C(O)- o -O(CO)-.

15 En algunas realizaciones, L es un enlace y R¹ es alquilo, arilo o heteroarilo sustituido con 0-5 apariciones de R^d. En algunos aspectos de estas realizaciones, alquilo, arilo o heteroarilo de R¹ es como se describe en una cualquiera de las realizaciones y aspectos anteriores.

En algunas realizaciones, L es (CR^cR^c)_m- y R¹ es cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo sustituido con 0-5 apariciones de R^d. En algunos aspectos de estas realizaciones, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo de R¹ es como se describe en cualquiera de las realizaciones y aspectos anteriores.

20 En algunas realizaciones, L es -NR^bC(O)- y R^b es hidrógeno; y R¹ es arilo sustituido con 0-5 apariciones de R^d. En algunos aspectos de estas realizaciones, el arilo de R¹ es como se describe en una cualquiera de las realizaciones y aspectos anteriores. En algunas realizaciones, L es -(CR^cR^c)_m-C(O)- y R¹ es cicloalquilo, arilo o heteroarilo sustituido con 0-5 apariciones de R^d. En algunos aspectos de estas realizaciones, cicloalquilo, arilo o heteroarilo de R¹ es como se describe en una cualquiera de las realizaciones y aspectos anteriores.

25 En algunas realizaciones, L es -C(O)- y R¹ es arilo, alquilo o heteroarilo sustituido con 0-5 apariciones de R^d. En algunos aspectos de estas realizaciones, arilo, alquilo o heteroarilo de R¹ es como se describe en una cualquiera de las realizaciones y aspectos anteriores.

30 En algunas realizaciones, L es -OC(O)- y R¹ es alquilo, arilo o heterociclilo sustituido con 0-5 apariciones de R^d. En algunos aspectos de estas realizaciones, alquilo, arilo o heterociclilo de R¹ es como se describe en una cualquiera de las realizaciones y aspectos anteriores.

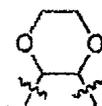
En algunas realizaciones, L es -(CR^cR^c)_m-OC(O)- y R¹ es heterociclilo o cicloalquilo sustituido con 0-5 apariciones de R^d. En algunos aspectos de estas realizaciones, heterociclilo o cicloalquilo de R¹ es como se describe en una cualquiera de las realizaciones y aspectos anteriores.

En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, n es 1.

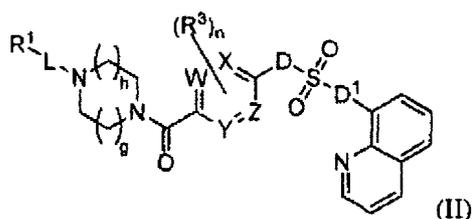
35 En algunas realizaciones, R³ es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En algunas realizaciones, R³ es -OR². En algunos aspectos de estas realizaciones, R^a es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En algunas realizaciones, R³ es halo (por ejemplo, flúor o cloro). En algunas realizaciones, R³ es hidroxilo. En algunas realizaciones, R³ es haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo).

En algunas realizaciones, n es 2.

40 En algunas realizaciones, dos R³ adyacentes tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de heterociclilo. En algunas realizaciones, ambos R³ son -OR^a. En algunas realizaciones, dos R³ adyacentes tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman



Se describe adicionalmente un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



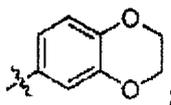
en la que L, R¹, R³, R^a, R^b, R^c, R^d, Y, Z, m, h y g son como se definieron anteriormente en la fórmula (I) o cualquiera de las realizaciones o aspectos descritos en este documento

5 En ciertas realizaciones, A es arilo (por ejemplo, fenilo o naftilo) opcionalmente sustituido con 1 o 2 apariciones de R², en las que cada R² se selecciona independientemente entre halo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilo, -OR^a, -COOR^c, o -CONR^cR^c; y D, D¹, L, R¹, R³, R^a, R^b, R^c, R^d, X, Y, Z, W, n, m, h y g son tal como se definieron anteriormente en la fórmula (I) o cualquiera de las realizaciones o aspectos descritos en este documento. En algún aspecto de estas realizaciones, D y D¹ son N. En algún aspecto de estas realizaciones, al menos uno de W, X, Y y Z es N. En algún aspecto de estas realizaciones, uno de W, Y y Z es N; h es 1 y g es 1.

10 En ciertas realizaciones, A es heteroarilo (por ejemplo, heteroarilo monocíclico que contiene N o heteroarilo bicíclico que contiene N); y D, D¹, L, R¹, R³, R^a, R^b, R^c, R^d, X, Y, Z, W, n, m, h y g son tal como se definieron anteriormente en la fórmula (I) o cualquiera de las realizaciones o aspectos descritos en este documento. En algunas realizaciones, A es un heteroarilo monocíclico de 5-8 miembros (por ejemplo, piridilo, pirimidilo o pirazilo); y D, D¹, L, R¹, R³, R^a, R^b, R^c, R^d, X, Y, Z, W, n, m, h y g son tal como se definieron anteriormente en la fórmula (I) o cualquiera de las realizaciones o aspectos descritos en este documento. En algunas realizaciones, A es un heteroarilo monocíclico que contiene N de 5-8 miembros; y D, D¹, L, R¹, R³, R^a, R^b, R^c, R^d, X, Y, Z, W, n, m, h y g son tal como se definieron anteriormente en la fórmula (I) o cualquiera de las realizaciones o aspectos descritos en este documento. En algunas realizaciones, A es piridilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo), pirimidilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 2-pirimidilo o 5-pirimidilo), o pirazilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 2-pirazol); y L, R¹, R³, R^a, R^b, R^c, R^d, Y, Z, m, h y g son como se definieron anteriormente en la fórmula (I) o cualquiera de las realizaciones o aspectos descritos en este documento.

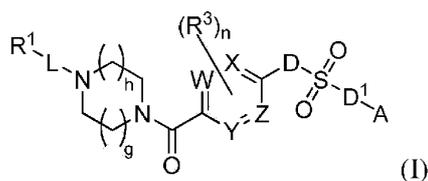
20 En algunas realizaciones, A está sustituido con 1 aparición de R²; y D, D¹, L, R¹, R³, R^a, R^b, R^c, R^d, X, Y, Z, W, n, m, h y g son tal como se definieron anteriormente en la fórmula (I) o cualquiera de las realizaciones o aspectos descritos en este documento. En algunos aspectos de estas realizaciones, R² es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, R² es halo. En algunos aspectos de estas realizaciones, R² es flúor (F). En algunos aspectos de estas realizaciones, R² es bromo (Br). En algunos aspectos de estas realizaciones, R² es cloro (Cl). En algunos aspectos de estas realizaciones, R² es -OR^a. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^a es alquilo (por ejemplo, metilo).

30 En algunas realizaciones, A está sustituido con 2 apariciones de R²; y D, D¹, L, R¹, R³, R^a, R^b, R^c, R^d, X, Y, Z, W, n, m, h y g son tal como se definieron anteriormente en la fórmula (I) o cualquiera de las realizaciones o aspectos descritos en este documento. En algunos aspectos de estas realizaciones, ambos R² son halo (por ejemplo, flúor o cloro). En algunos aspectos de estas realizaciones, ambos R² son alquilo (por ejemplo, metilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, ambos R² son -OR^a. En algunos aspectos de estas realizaciones, un R² es halo y el otro es -OR^a. En algunos aspectos de estas realizaciones, un R² es bromo (Br) y el otro es -OR^a. En algunos aspectos de estas realizaciones, un R² es cloro (Cl) y el otro es -OR^a. En algunos aspectos de estas realizaciones, un R² es flúor (F) y el otro es -OR^a. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^a es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, ambos R² son -OR^a. En algunos aspectos de estas realizaciones, dos -OR^a tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclilo. En algunas realizaciones A es



40 y D, D¹, L, R¹, R³, R^a, R^b, R^c, R^d, X, Y, Z, W, n, m, h y g son como se definieron anteriormente en la fórmula (I) o cualquiera de las realizaciones o aspectos descritos en el presente documento.

45 Se describe adicionalmente un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que:

W, X, Y y Z se seleccionan cada uno independientemente de CH o N;

D y D1 se seleccionan independientemente de un enlace o NR^b;

5 A es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

L es un enlace, -C(O)-, -(CR^cR^c)_m-, -OC(O)- o -C(O)NR^b-;

R¹ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; cada uno de los cuales está sustituido con 0-3 apariciones de R^d;

10 cada R³ se selecciona independientemente entre halo, haloalquilo, alquilo, hidroxilo y -OR^a o dos R³ adyacentes tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un ciclilo opcionalmente sustituido;

cada R^a se selecciona independientemente entre alquilo y haloalquilo;

cada R^b se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo;

cada R^c se selecciona independientemente entre hidrógeno, halo, alquilo, alcoxi y haloalcoxi o dos R^c tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido;

15 cada R^d se selecciona independientemente entre halo, haloalquilo, alquilo, nitro, ciano y -OR^a, o dos R^d tomados en conjunto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

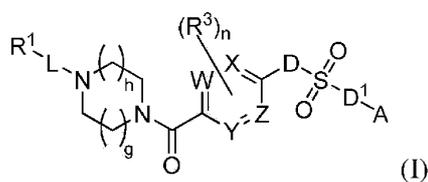
n es 0, 1 o 2;

m es 1, 2 o 3;

h es 0, 1, 2; y

20 g es 0, 1 o 2. En algunos aspectos de esta realización, A, D, D¹, L, R¹, R³, R^a, R^b, R^c, R^d, X, Y, Z, W, n, m, h y g son como se definen en cualquiera de las realizaciones, o aspectos descritos en este documento.

Se describe adicionalmente un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



25

en la que:

W, X, Y y Z se seleccionan cada uno independientemente de CH o N;

D y D1 se seleccionan independientemente de un enlace o NR^c;

A es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido,

30 R¹ se selecciona independientemente entre alquilo, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R³ se selecciona independientemente entre halo, haloalquilo, alquilo y -OR^a;

cada R^a se selecciona independientemente entre alquilo, haloalquilo y heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R^b es independientemente alquilo;

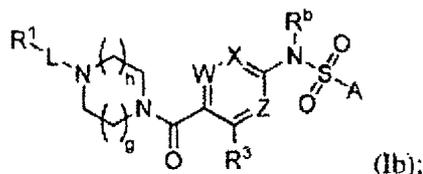
cada R^c se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo:

n es 0, 1 o 2;

h es 0, 1, 2; y

5 g es 0, 1 o 2. En algunos aspectos de estas realizaciones, A, D, D¹, L, R¹, R³, R^a, R^b, R^c, R^d, X, Y, Z, W, n, m, h y g son como se definen en cualquiera de las realizaciones o aspectos descritos en este documento.

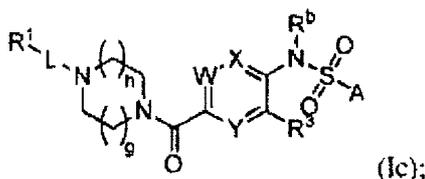
Se describe adicionalmente un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de fórmula (Ib) o una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de fórmula (Ib):



10 en la que A, L, R¹, R³, R^a, R^b, R^c, R^d, W, X, Z, m, h y g son como se definió anteriormente en la fórmula (I) o cualquiera de las realizaciones o aspectos descritos en este documento.

En algunas realizaciones, X, W y Z son CH. En algunas realizaciones, uno de X, W y Z es N y los otros dos de X, W y Z son CH.

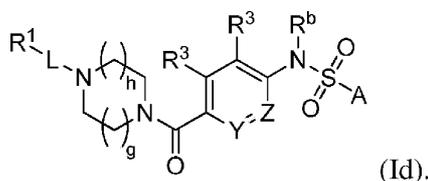
15 Se describe adicionalmente una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de fórmula (Ic) o una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de fórmula (Ic):



en la que A, L, R¹, R³, R^a, R^b, R^c, R^d, W, X, Y, m, h y g son como se definió anteriormente en la fórmula (I) o cualquiera de las realizaciones o aspectos descritos en este documento.

20 En algunas realizaciones, X, Y y W son CH. En algunas realizaciones, uno de X, Y y W es N y los otros dos de X, Y y W son CH.

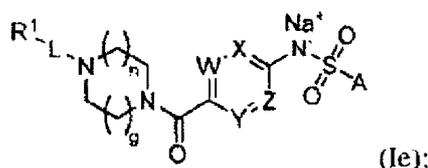
Se describe adicionalmente un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de fórmula (Id) o una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de fórmula (Id):



25 en la que A, L, R¹, R³, R^a, R^b, R^c, R^d, Y, Z, m, h y g son como se definieron anteriormente en la fórmula (I) o cualquiera de las realizaciones o aspectos descritos en este documento.

En algunas realizaciones, Y y Z son CH. En algunas realizaciones, uno de Y y Z es N y uno de Y y Z es CH.

Se describe adicionalmente un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de fórmula (Ie) o una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de fórmula (Ic):



en la que A, L, R¹, R³, R^a, R^b, R^c, R^d, W, X, Y, Z, m, h y g son como se definieron anteriormente en la fórmula (I) o cualquiera de las realizaciones, o aspectos descritos en este documento.

En ciertas realizaciones, los ejemplos de compuestos de Fórmula I incluyen los compuestos descritos en la Figura 1 y en los Ejemplos.

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

En una realización, para aumentar la vida útil de los glóbulos rojos, un compuesto, composición o composición farmacéutica descrita en este documento se añade directamente a la sangre completa o a células empaquetadas extracorpóreamente o se proporciona al paciente directamente (por ejemplo, por vía ip, iv, im, oral, inhalación (administración en aerosol), transdérmica, sublingual y otras rutas de administración). Sin estar limitados por la teoría, los compuestos descritos en la presente memoria aumentan la vida útil de los RBC, contrarrestando así el envejecimiento de la sangre almacenada, al impactar la velocidad de liberación de 2,3-DPG desde la sangre. Una disminución en el nivel de concentración de 2,3-DPG induce un desplazamiento hacia la izquierda de la curva de disociación oxígeno-hemoglobina y desplaza el equilibrio alostérico a la izquierda, o estado oxigenado, produciendo así una inhibición terapéutica de la polimerización intracelular que subyace a la enfermedad al aumentar la afinidad por el oxígeno debido al agotamiento de 2,3-DPG, estabilizando así la oxihemoglobina más soluble. De acuerdo con esto, en una realización, los compuestos y las composiciones farmacéuticas descritas en este documento son útiles como agentes contra la enfermedad. En otra realización, para regular el 2,3-difosfoglicerato, un compuesto, composición o composición farmacéutica descrita en este documento se agrega directamente a sangre completa o células empaquetadas extracorpóreamente o se proporciona al sujeto (por ejemplo, el paciente) directamente (por ejemplo, por vía ip, iv, im, oral, inhalación (administración en aerosol), transdérmica, sublingual y otras rutas de administración).

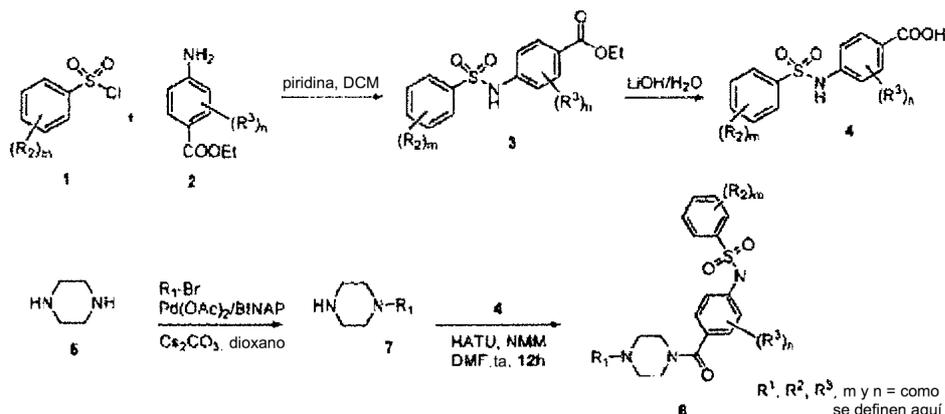
Un compuesto descrito en este documento puede ser un activador de una PKR, por ejemplo, una PKR mutada o de tipo silvestre (ts) (por ejemplo, R510Q, R532W, o T384W). Los ejemplos de compuestos se muestran en la Figura 1. Como se muestra en la Figura 1, A se refiere a un compuesto que tiene un % de activación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

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

Se pueden encontrar otros ejemplos de compuestos en la solicitud internacional de patente No. PCT/US2010/040486 (por ejemplo, en la Figura 1), publicada como WO 2011/002817.

Los compuestos descritos en este documento pueden prepararse usando una variedad de técnicas de síntesis.

Esquema 1.



El esquema 1 anterior es un ejemplo de un esquema que representa una síntesis representativa de ciertos compuestos descritos en este documento. El cloruro de sulfonilo 1 se hace reaccionar con la amina 2 en condiciones de acoplamiento estándar para producir éster 3. La hidrólisis de 3 usando hidróxido de litio genera ácido carboxílico 4. La piperazina (5) es con el bromuro apropiado en condiciones estándar de acoplamiento de paladio para proporcionar 7. El ácido carboxílico 4 se trata luego con el derivado de piperazina 7 para producir el compuesto final 8.

Los compuestos descritos en este documento pueden prepararse usando los procedimientos descritos en la solicitud internacional de patente No. PCT/US2010/040486, publicada como WO 20111002817.

Como puede apreciar el experto en la técnica, los métodos para sintetizar los compuestos de las fórmulas de la presente invención serán evidentes para los expertos en la técnica. Adicionalmente, las diversas etapas de la síntesis se pueden realizar en una secuencia u orden alternativa para obtener los compuestos deseados. Las transformaciones de química de síntesis y las metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles para sintetizar los compuestos descritos en este documento son conocidas en la técnica e incluyen, por ejemplo, aquellas tales como las descritas en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2da. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser y M. Fieser, *Reagents for Organic Synthesis de Fieser y Fieser*, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), y ediciones subsiguientes de la misma.

Los compuestos proporcionados en este documento pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, se presentan como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, diastereómeros individuales y mezclas diastereoméricas. Todas las formas isoméricas de estos compuestos están expresamente incluidas dentro del alcance de la invención. A menos que se indique lo contrario cuando un compuesto se nombra o representa mediante una estructura sin especificar la estereoquímica y tiene uno o más centros quirales, se entiende que representa todos los estereoisómeros posibles del compuesto. Los compuestos proporcionados aquí también pueden contener enlaces (por ejemplo, enlaces carbono-carbono) o sustituyentes que pueden restringir la rotación de enlaces, por ejemplo, restricción resultante de la presencia de un anillo o doble enlace. En consecuencia, están expresamente incluidos los isómeros todo cis/trans y E/Z.

Los compuestos proporcionados en este documento (por ejemplo, de Fórmula I) también pueden comprender una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ¹H, ²H (D o deuterio) y ³H (T o tritio); C puede estar en cualquier forma isotópica, que incluye ¹²C, ¹³C y ¹⁴C; O puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ¹⁶O y ¹⁸O; y similares. Los compuestos proporcionados en este documento también pueden representarse en formas tautoméricas múltiples, en tales casos, se incluyen expresamente todas las formas tautómeras de los compuestos descritos en la presente memoria, aunque solo se puede representar una única forma tautómera (por ejemplo, la alquilación de un sistema de anillo puede dar lugar a alquilación en sitios múltiples; todos estos productos de reacción están expresamente incluidos). Todas las formas isoméricas de tales compuestos están expresamente incluidas. Todas las formas cristalinas de los compuestos descritos en este documento están expresamente incluidas.

Los compuestos proporcionados en este documento incluyen los propios compuestos, así como sus sales y sus profármacos, si corresponde. Una sal, por ejemplo, se puede formar entre un anión y un sustituyente cargado positivamente (por ejemplo, amino) en un compuesto descrito en este documento. Los aniones adecuados incluyen cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, citrato, metanosulfonato, trifluoroacetato y acetato. Del mismo modo, también se puede formar una sal entre un catión y un sustituyente cargado negativamente (por ejemplo, carboxilato) en un compuesto descrito en este documento. Los cationes adecuados incluyen ion sodio, ion potasio, ion magnesio, ion calcio y un catión amonio tal como el ion tetrametilamonio. Los ejemplos de profármacos incluyen

ésteres y otros derivados farmacéuticamente aceptables, que, tras la administración a un sujeto, son capaces de proporcionar compuestos activos.

5 Los compuestos proporcionados en este documento pueden modificarse añadiendo funciones apropiadas para potenciar propiedades biológicas seleccionadas, por ejemplo, dirigirse a un tejido particular. Tales modificaciones son conocidas en la técnica e incluyen aquellas que aumentan la penetración biológica en un compartimento biológico dado (p. ej., sangre, sistema linfático, sistema nervioso central), aumentan la disponibilidad oral, aumentan la solubilidad para permitir la administración por inyección, alteran el metabolismo y alteran la tasa de excreción.

El término "halo" o "halógeno" se refiere a cualquier radical de flúor, cloro, bromo o yodo.

10 El término "alquilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada que puede ser una cadena lineal o ramificada, que contiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C₁-C₁₂ indica que el grupo puede tener de 1 a 12 (inclusive) átomos de carbono en él. El término "haloalquilo" se refiere a un alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por halo, e incluye fracciones alquilo en las que todos los hidrógenos han sido reemplazados por halo (por ejemplo, perfluoroalquilo). Los términos "arilalquilo" o "aralquilo" se refieren a una fracción alquilo en la que un átomo de hidrógeno alquilo está reemplazado por un grupo arilo. Aralquilo incluye 15 grupos en los que más de un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo arilo. Los ejemplos de "arilalquilo" o "aralquilo" incluyen grupos bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 9-fluorenilo, benzhidrilo y tritilo.

El término "alquilenilo" se refiere a un alquilo divalente, por ejemplo, -CH₂-, -CH₂CH₂- y -CH₂CH₂CH₂-.

20 El término "alqueniilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene 2-12 átomos de carbono y que tiene uno o más dobles enlaces. Los ejemplos de grupos alqueniilo incluyen, pero no se limitan a, grupos alilo, propenilo, 2-butenilo, 3-hexenilo y 3-octenilo. Uno de los carbonos del doble enlace puede ser opcionalmente el punto de unión del sustituyente alqueniilo. El término "alquinilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene 2-12 átomos de carbono y se caracteriza porque tiene uno o más triples enlaces. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero no están limitados a, etinilo, propargilo y 3-hexinilo. Uno de los carbonos del triple enlace puede ser opcionalmente el punto de unión del sustituyente alquinilo.

25 Los términos "alquilamino" y "dialquilamino" se refieren a radicales -NH(alquilo) y -NH(alquilo)₂, respectivamente. El término "aralquilamino" se refiere a un radical -NH(aralquilo). El término alquilaminoalquilo se refiere a un radical (alquil)NH-alquilo; el término dialquilaminoalquilo se refiere a un radical (alquil)₂N-alquilo-. El término "alcoxi" se refiere a un radical -O-alquilo. El término "mercapto" se refiere a un radical SH. El término "tioalcoxi" se refiere a un radical -S-alquilo. El término tioariloxi se refiere a un radical -S-arilo.

30 El término "arilo" se refiere a un sistema de anillo hidrocarbonado aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico, en el que cualquier átomo del anillo capaz de sustitución puede estar sustituido (por ejemplo, por uno o más sustituyentes). Los ejemplos de fracciones arilo incluyen, pero sin limitación, fenilo, naftilo y antraceno.

35 El término "cicloalquilo" como se emplea en la presente memoria incluye grupos hidrocarbonados no aromáticos cíclicos, bicíclicos, tricíclicos o policíclicos que tienen de 3 a 12 átomos de carbono. Cualquier átomo del anillo sustituible puede estar sustituido (p. ej., por uno o más sustituyentes). Los grupos cicloalquilo pueden contener anillos fusionados o espiro. Los anillos fusionados son anillos que comparten un átomo de carbono común. Los ejemplos de fracciones cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclohexilo, metilciclohexilo, adamantilo y norbornilo.

40 Los términos "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" se refieren a estructuras anulares no aromáticas de 3 a 14 miembros (por ejemplo, anillos de 3 a 14 miembros, más preferiblemente anillos de 3 a 7 miembros), cuyas estructuras anulares incluyen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S. Los grupos heterociclilo o heterocíclicos pueden contener anillos fusionados o espiro. Los heterociclos también pueden ser policiclos, teniendo cada grupo, por ejemplo, 5-7 miembros en el anillo. El término "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" incluye estructuras de heterociclilo saturadas y parcialmente saturadas. El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático de 5-14 miembros (es decir, monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 8-12 45 miembros o tricíclico de 11 a 14 miembros) que tiene 1-3 heteroátomos en el anillo si es monocíclico, 1-6 heteroátomos en el anillo si es bicíclico, o 1-9 heteroátomos en el anillo si es tricíclico, dichos heteroátomos del anillo se seleccionan independientemente entre O, N y S (por ejemplo, 1-3, 1-6 o 1-9 heteroátomos del anillo de N, O, o S si es monocíclico, bicíclico o tricíclico, respectivamente). Cualquier átomo del anillo sustituible puede ser sustituido 50 (por ejemplo, por uno o más sustituyentes). Los grupos heterociclilo y heteroarilo incluyen, por ejemplo, tiofeno, tiantreno, furano, pirano, isobenzofurano, cromeno, xanteno, fenoxatina, pirrol, imidazol, pirazol, isotiazol, isoxazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolinina, isoquinolinina, quinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, pirimidina, fenantrolina, fenazina, fenarsazina, fenotiazina, furazano, fenoxazina, pirrolidina, oxolano, tiolano, oxazol, 55 piperidina, piperazina, morfolina, lactonas, lactamas tales como azetidionas y pirrolidinonas, sultamas, sultonas y similares. El anillo heterocíclico o heteroarilo puede estar sustituido en una o más posiciones con tales sustituyentes como se describe aquí, tal como, por ejemplo, halógeno, alquilo, aralquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo,

amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfato, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, cetona, aldehído, éster, un heterociclilo, una fracción aromática o heteroaromática, -CF₃, -CN, o similares.

El término "heterociclilalquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heterociclo.

- 5 El término "cicloalquenilo" se refiere a grupos hidrocarbonados parcialmente insaturados, no aromáticos, monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos que tienen de 5 a 12 átomos de carbono, preferiblemente de 5 a 8 átomos de carbono. El carbono insaturado puede ser opcionalmente el punto de unión del sustituyente cicloalquenilo. Cualquier átomo del anillo sustituible puede estar sustituido (p. ej., por uno o más sustituyentes). Los grupos cicloalquenilo pueden contener anillos fusionados o espiro. Los anillos fusionados son anillos que comparten un átomo de carbono común. Los ejemplos de fracciones cicloalquenilo incluyen, pero no se limitan a, ciclohexenilo, ciclohexadienilo o norbornenilo.

- 15 El término "heterocicloalquenilo" se refiere a un sistema de anillo no aromático parcialmente saturado monocíclico de 5-10 miembros, bicíclico de 8 a 12 miembros, o tricíclico de 11-14 miembros, que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico, o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S (por ejemplo, 1-3, 1-6, o 1-9 heteroátomos en el anillo de N, O, o S si son monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, respectivamente). El carbono insaturado o el heteroátomo puede ser opcionalmente el punto de unión del sustituyente heterocicloalquenilo. Cualquier átomo del anillo sustituible puede estar sustituido (p. ej., por uno o más sustituyentes). Los grupos heterocicloalquenilo pueden contener anillos fusionados. Los anillos fusionados son anillos que comparten un átomo de carbono común. Los ejemplos de heterocicloalquenilo incluyen, pero sin limitación, tetrahidropiridilo y dihidropiranilo.

Los términos "heteralquilo" y "heteroaralquilo", como se usan en la presente memoria, se refieren a un grupo alquilo sustituido con un grupo heteroarilo. Los heteroátomos en el anillo de los compuestos proporcionados en la presente memoria incluyen N-O, S(O) y S(O)₂.

- 25 El término "oxo" se refiere a un átomo de oxígeno, que forma un carbonilo cuando está unido al carbono, un N-óxido cuando está unido a nitrógeno, y un sulfóxido o sulfona cuando se une al azufre.

El término "acilo" se refiere a un sustituyente alquilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, arilcarbonilo, heterociclilcarbonilo o heteroarilcarbonilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido adicionalmente (por ejemplo, con uno o más sustituyentes).

- 30 El término "sustituyentes" se refiere a un grupo "sustituido" en un grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, heterocicloalquenilo, cicloalquenilo, arilo o heteroarilo en cualquier átomo sustituible de ese grupo. Cualquier átomo sustituible puede ser sustituido. A menos que se especifique lo contrario, tales sustituyentes incluyen, sin limitación, alquilo (por ejemplo, alquilo de cadena lineal o ramificada C1, C2, C3, C4, C5, C6, C8, C9, C10, C12, C12), cicloalquilo, haloalquilo (por ejemplo, perfluoroalquilo tal como CF₃), arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, heterociclilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquenilo, heterocicloalquenilo, alcoxi, haloalcoxi (p. ej., perfluoroalcoxi tal como OCF₃), halo, hidroxilo, carboxilo, carboxilato, ciano, nitro, amino, alquil amino, SO₃H, sulfato, fosfato, metilendioxi (-O-CH₂-O- en el que los oxígenos están unidos a átomos vecinos), etilendioxi, oxo (no es un sustituyente en heteroarilo), tioxo (por ejemplo, C=S) (no un sustituyente en heteroarilo), imino (alquilo, arilo, aralquilo), S(O)_n-alquilo (en el que n es 0-2), S(O)_n-arilo (en el que n es 0-2), S(O)_n-heteroarilo (en el que n es 0-2), S(O)_n-heterociclilo (en el que n es 0-2), amina (mono, di, alquilo, cicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo y combinaciones de los mismos), éster (alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo), amida (mono, di, alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo y combinaciones de los mismos), sulfonamida (mono, di, alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, y combinaciones de los mismos). En un aspecto, los sustituyentes en un grupo son independientemente uno solo, o cualquier subconjunto de los sustituyentes mencionados anteriormente. En otro aspecto, un sustituyente puede él mismo ser sustituido con uno cualquiera de los sustituyentes anteriores.

- 45 El término "activador" como se usa en el presente documento significa un agente que aumenta (mensurablemente) la actividad de la piruvato quinasa R de tipo silvestre (PKR de ts) o hace que la actividad de la piruvato quinasa R de tipo silvestre (PKR de ts) aumente hasta un nivel que es mayor que los niveles basales de actividad de PKR de ts o un agente que (mensurablemente) aumente la actividad de una piruvato quinasa R mutante (mPKR) o hace que la actividad de la piruvato quinasa R mutante (mPKR) aumente hasta un nivel que es mayor que los niveles de actividad basales de esa PKR mutante, por ejemplo, hasta un nivel que es 20%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o 100% de la actividad de PKR de tipo silvestre.

- 55 Las abreviaturas Me, Et, Ph, Tf, Nf, Ts, Ms representan metilo, etilo, fenilo, trifluorometanosulfonilo, nonafluorobutananosulfonilo, p-toluenosulfonilo y metanosulfonilo, respectivamente. En el primer número de cada volumen del Journal of Organic Chemistry aparece una lista más completa de las abreviaturas utilizadas por los químicos orgánicos expertos en la materia; esta lista se presenta típicamente en una tabla titulada Lista Estándar de Abreviaturas.

Ciertos compuestos activadores útiles como activadores mutantes y/o de tipo silvestre de PKR son aquellos que demuestran la especificidad y activación de la enzima PKR (enzima de tipo silvestre y/o mutante) en ausencia de

FBP a un nivel mayor que el de 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 99 o 100% en presencia de FBP.

Métodos de tratamiento

5 Se describe un método para tratar o prevenir una enfermedad, afección o trastorno como se describe en la presente memoria (por ejemplo, tratar) que comprende administrar un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto o composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), (Ia), (II) o en la Figura 1).

10 Los compuestos y composiciones descritos en este documento pueden administrarse a células en cultivo, por ejemplo, *in vitro* o *ex vivo*, o a un sujeto, por ejemplo, *in vivo*, para tratar, prevenir y/o diagnosticar una variedad de trastornos, que incluyen los descritos en la presente memoria a continuación.

15 Como se usa en el presente documento, el término "tratar" o "tratamiento" se define como la aplicación o administración de un compuesto, solo o en combinación con, un segundo compuesto a un sujeto, por ejemplo, un paciente, o aplicación o administración del compuesto a un tejido o célula aislada, por ejemplo, línea celular, de un sujeto, por ejemplo, un paciente, que tiene un trastorno (por ejemplo, un trastorno como se describe en la presente memoria), un síntoma de un trastorno o una predisposición hacia un trastorno, con el propósito de curar, sanar, aliviar, mitigar, alterar, remediar, mejorar, o afectar el trastorno, uno o más síntomas del trastorno o la predisposición hacia el trastorno (por ejemplo, para prevenir al menos un síntoma del trastorno o retrasar la aparición de al menos un síntoma del trastorno).

20 Como se usa en el presente documento, una cantidad de un compuesto eficaz para tratar un trastorno, o una "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad del compuesto que es efectiva, tras la administración de una dosis única o múltiple a un sujeto, en el tratamiento de una célula, o en la cura, alivio, mitigación o mejora de un sujeto con un trastorno más allá de lo esperado en ausencia de dicho tratamiento.

25 Como se usa en el presente documento, una cantidad de un compuesto eficaz para prevenir un trastorno, o una "cantidad profilácticamente eficaz" del compuesto se refiere a una cantidad efectiva, tras la administración de dosis únicas o múltiples al sujeto, para prevenir o retrasar la aparición del inicio o la recurrencia de un trastorno o un síntoma del trastorno.

30 Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" pretende incluir animales humanos y no humanos. Los ejemplos de sujetos humanos incluyen un paciente humano que tiene un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en la presente memoria o un sujeto normal. El término "animales no humanos" incluye todos los vertebrados, por ejemplo, no mamíferos (tales como pollos, anfibios, reptiles) y mamíferos, tales como primates no humanos, animales domésticos y/o útiles en agricultura, por ejemplo, ovejas, perros, gatos, vacas, cerdos, etc.

Composiciones y rutas de administración

35 Las composiciones delineadas aquí incluyen los compuestos delineados en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto descrito en la presente memoria), así como agentes terapéuticos adicionales si están presentes, en cantidades efectivas para lograr una modulación de la enfermedad o síntomas de la enfermedad, que incluyen los descritos en este documento.

40 El término "vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo o adyuvante que se puede administrar a un paciente, junto con un compuesto proporcionado en la presente invención, y que no destruye la actividad farmacológica del mismo y no es tóxico cuando se administra en dosis suficientes para administrar una cantidad terapéutica del compuesto.

45 Los portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) tales como succinato de d- α -tocoferol polietilenglicol 1000, tensioactivos utilizados en formas de dosificación farmacéutica tales como Tweens u otras matrices de administración poliméricas similares, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias reguladoras tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliácridatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana. Las ciclodextrinas tales como α , β y γ -ciclodextrina, o derivados químicamente modificados tales como hidroxialquilciclodextrinas, que incluyen 2-y 3-hidroxipropil- β -ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados también se pueden usar ventajosamente para potenciar la administración de compuestos de las fórmulas descritas en la presente memoria.

55 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden administrarse por vía oral, parenteral, mediante atomización por inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un depósito

implantado, preferiblemente mediante administración oral o administración mediante inyección. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí pueden contener cualquier portador, adyuvante o vehículo aceptable no tóxico farmacéuticamente aceptable. En algunos casos, el pH de la formulación se puede ajustar con ácidos, bases o reguladores farmacéuticamente aceptables para mejorar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de administración. El término parenteral como se usa en el presente documento incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, por ejemplo, como una suspensión inyectable estéril acuosa u oleosa. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes adecuados (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, tal como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran manitol, agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo suave que incluya mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados de glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, ya que son aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante alcohólico de cadena larga, o carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables tales como emulsiones y/o suspensiones. Otros tensioactivos usados comúnmente tales como Tweens o Spans y/u otros agentes emulsionantes similares o potenciadores de biodisponibilidad que se usan comúnmente en la fabricación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables sólidas, líquidas u o de otro tipo también pueden usarse para los fines de la formulación.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente invención pueden administrarse por vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable que incluye, pero no se limita a, cápsulas, comprimidos, emulsiones y suspensiones, dispersiones y soluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los vehículos que se usan comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Los agentes lubricantes, como el estearato de magnesio, también se añaden típicamente. Para administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando las suspensiones y/o emulsiones acuosas se administran por vía oral, el ingrediente activo se puede suspender o disolver en una fase oleosa que se combina con agentes emulsionantes y/o suspensores. Si se desea, se pueden agregar ciertos agentes edulcorantes y/o saborizantes y/o colorantes.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria también se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal. Estas composiciones pueden prepararse mezclando un compuesto proporcionado aquí con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar los componentes activos. Tales materiales incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí pueden administrarse mediante aerosol nasal o inhalación. Tales composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica.

Cuando las composiciones proporcionadas en la presente memoria comprenden una combinación de un compuesto de las fórmulas descritas aquí y uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales, tanto el compuesto como el agente adicional deberían estar presentes en niveles de dosificación de entre aproximadamente 1 a 100%, y más preferiblemente entre aproximadamente 5 a 95% de la dosificación normalmente administrada en un régimen de monoterapia. Los agentes adicionales pueden administrarse por separado, como parte de un régimen de dosis múltiples, a partir de los compuestos proporcionados aquí. Alternativamente, esos agentes pueden ser parte de una forma de dosificación única, mezclados junto con los compuestos proporcionados aquí en una composición única.

Los compuestos descritos en este documento pueden, por ejemplo, administrarse mediante inyección, por vía intravenosa, intraarterial, subdérmica, intraperitoneal, intramuscular o subcutánea; o por vía oral, bucal, nasal, transmucosa, tópica, en una preparación oftálmica o por inhalación, con una dosis que varía de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, alternativamente dosificaciones entre 1 mg y 1.000 mg/dosis, cada 4 a 120 horas, o de acuerdo con los requisitos del medicamento en particular. Los métodos en este documento contemplan la administración de una cantidad efectiva del compuesto o composición del compuesto para lograr el efecto deseado o indicado. Típicamente, las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí se administrarán entre aproximadamente 1 a aproximadamente 6 veces por día o alternativamente, como una infusión continua. Tal administración puede usarse como una terapia crónica o aguda. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los materiales del vehículo para producir una única forma de dosificación variará dependiendo del

huésped tratado y del modo particular de administración. Una preparación típica contendrá de aproximadamente 5% a aproximadamente 95% de compuesto activo (p/p). Alternativamente, tales preparaciones contienen de aproximadamente 20% a aproximadamente 80% de compuesto activo.

5 Se pueden requerir dosis inferiores o superiores a las mencionadas anteriormente. La dosificación específica y los regímenes de tratamiento para cualquier paciente en particular dependerán de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, sexo, dieta, tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, la gravedad y el curso de la enfermedad, condición o síntomas, la predisposición del paciente a la enfermedad, la condición o síntomas, y el juicio del médico tratante.

10 Tras la mejora de la condición de un paciente, puede administrarse una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación proporcionada aquí, si es necesario. Posteriormente, la dosificación o frecuencia de administración, o ambas, pueden reducirse, en función de los síntomas, hasta un nivel en el que la condición mejorada se retiene cuando los síntomas se han aliviado hasta el nivel deseado. Los pacientes pueden, sin embargo, requerir tratamiento intermitente a largo plazo ante cualquier recurrencia de los síntomas de la enfermedad.

Selección y control de los pacientes

20 Los compuestos descritos en la presente memoria pueden activar PKR mutantes. Por consiguiente, un paciente y/o sujeto puede seleccionarse para el tratamiento usando un compuesto descrito en la presente memoria evaluando primero al paciente y/o sujeto para determinar si el sujeto porta una mutación en PKR (por ejemplo, una de las mutaciones descritas aquí), y si se determina que el sujeto porta una mutación en PKR, entonces necesita la activación de la actividad de la PKR mutante, y luego administrar opcionalmente al sujeto un compuesto descrito en este documento. Un sujeto puede evaluarse como portador de una mutación en PKR usando métodos conocidos en la técnica.

Ejemplos

25 **Ejemplo 1. Ensayo del PKR mutante**

Procedimiento:

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

Preparación del compuesto de prueba:

- 35 • La solución del compuesto de prueba se preparó a una concentración de 100x en 100% de DMSO (10 mM).
- Se realizaron 1 a 3 diluciones para 11 puntos (es decir, 50 µL de la primera concentración añadida a 100 µL de DMSO al 100% para producir 3,33 mM, se añadieron 50 µL de esta solución a 100 µL de DMSO para obtener 1,11 mM, y así sucesivamente).
- 40 • La dilución de 1 a 100 en el ensayo (2 µL en 200 µL) produjo una concentración inicial de 100 µM, disminuyendo 3 veces para 11 puntos.

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

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

45 Se probó que los compuestos representativos divulgados en este documento son activadores de PKR de tipo silvestre, PKRR532W, PKR R479H y PKR G332S con una AC50 inferior a 500 nM frente a cada enzima de tipo silvestre /mutante.

Ejemplo 2. Ensayo de activación del porcentaje de un solo punto de PKR de tipo silvestre

Un compuesto descrito en este documento se diluyó con DMSO y se analizó a una concentración de 1 µM. La enzima se diluyó en regulador 1X: (KCl 100 mM, Tris 50 mM pH 7,5, MgCl₂ 5 mM, DTT 1 mM, BSA al 0,03%). Se

añadieron primero 2 µL de solución del compuesto en los pozos, y luego se añadieron 180 µL de solución de enzima. Se prepararon los ensayos con excepción de ADP, y las placas se almacenaron durante 60 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron 20 µL de ADP para iniciar el ensayo y al final del ensayo se hizo la evaluó usando una OD340 en SpectraMax. El ensayo se realizó a temperatura ambiente.

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

Ejemplo 3. Ensayo de activación del porcentaje de un solo punto de PKR R510Q

10 Un compuesto descrito en este documento se diluyó con DMSO y se analizó a una concentración de 1 µM. La enzima se diluyó en regulador 1X: (KCl 100 mM, Tris 50 mM pH 7,5, MgCl₂ 5 mM, DTT 1 mM, BSA al 0,03%). Se añadieron primero 2 µL de solución del compuesto en los pozos, y luego se añadieron 180 µL de solución de la enzima. Se prepararon los ensayos con excepción de ADP, y las placas se almacenaron durante 60 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron 20 µL de ADP para iniciar el ensayo y al final del ensayo se hizo la evaluó usando una OD340 en SpectraMax. El ensayo se realizó a temperatura ambiente.

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

Ejemplo 4. Ensayo de activación del porcentaje de un solo punto de PKR R532W

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

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

25 **Ejemplo 5. Ensayo de activación del porcentaje de un solo punto de PKR T384W**

30 Un compuesto descrito en este documento se diluyó con DMSO y se analizó a una concentración de 1 µM. La enzima se diluyó en regulador 1X: (KCl 100 mM, Tris 50 mM pH 7,5, MgCl₂ 5 mM, DTT 1 mM, BSA al 0,03%). Se añadieron primero 2 µL de solución del compuesto en los pozos, y luego se añadieron 180 µL de solución de la enzima. Se prepararon los ensayos con excepción de ADP, y las placas se almacenaron durante 60 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron 20 µL de ADP para iniciar el ensayo y al final del ensayo se hizo la evaluó usando una OD340 en SpectraMax. El ensayo se realizó a temperatura ambiente.

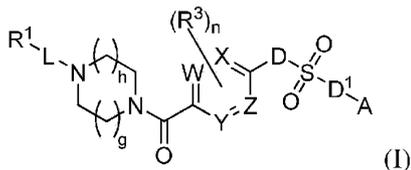
Concentración final: PKR T384W soluble (300 ng/pozo), Tris pH 7,5 (50 mM), KCl (100 mM), MgCl₂ (5 mM), ADP (0,08 mM), PEP (0,23 mM), NADH (180 µM), LDH (0,5 unidades, Sigma 59023), DTT (1 mM) y BSA (0,03%).

35 Habiendo descrito de este modo varios aspectos de varias realizaciones, debe apreciarse que a los expertos en la técnica se les ocurrirán fácilmente diversas alteraciones, modificaciones y mejoras. Dichas alteraciones, modificaciones y mejoras están destinadas a ser parte de esta divulgación.

Por consiguiente, la descripción y los dibujos anteriores son solo a modo de ejemplo.

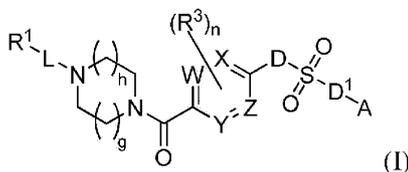
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto para uso en un método para aumentar la vida útil de los glóbulos rojos (RBC) en un paciente con deficiencia de piruvato quinasa (PKD) que lo necesita que comprende poner en contacto sangre con una cantidad efectiva de (1) un compuesto de fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o (2) una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que la deficiencia de piruvato quinasa es una deficiencia de piruvato quinasa R, en la que:



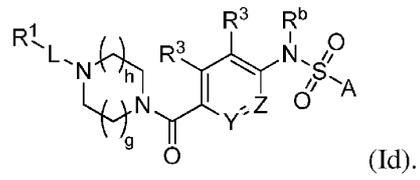
- W, X, Y y Z se seleccionan cada uno independientemente de CH o N;
- 10 D y D¹ se seleccionan independientemente de un enlace o NR^b;
- A es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
- L es un enlace, -C(O)-, -(CR^cR^c)_m-, -OC(O)-, -(CR^cR^c)_m-OC(O)-, -(CR^cR^c)_m-C(O)-, -NR^bC(S)-, o -NR^bC(O)- (donde el punto de la unión a R¹ está en el lado izquierdo);
- 15 R¹ se selecciona entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; cada uno de los cuales está sustituido con 0-5 apariciones de R^d;
- cada R³ se selecciona independientemente entre halo, haloalquilo, alquilo, hidroxilo y -OR^a, o dos R³ adyacentes tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;
- cada R^a se selecciona independientemente entre alquilo, acilo, hidroxialquilo y haloalquilo;
- cada R^b se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo;
- 20 cada R^c se selecciona independientemente entre hidrógeno, halo, alquilo, alcoxi y haloalcoxi o dos R^c tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido;
- cada R^d se selecciona independientemente entre halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquilo, alquínilo, nitro, ciano, hidroxilo, -C(O)R^a, -OC(O)R^a, -C(O)OR^a, -SR^a, -NR^aR^b y -OR^a, o dos R^d tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;
- 25 n es 0, 1 o 2;
- m es 1, 2 o 3;
- h es 0, 1, 2; y
- g es 0, 1 o 2.
- 30 2. El compuesto para uso de la reivindicación 1, en el que el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se agrega directamente a sangre completa o a células empaquetadas de forma extracorpórea.
- 35 3. Un compuesto para uso en la regulación de los niveles de 2,3-difosfoglicerato en sangre en un paciente con deficiencia de piruvato quinasa (PKD) que lo necesita que comprende poner en contacto sangre con una cantidad efectiva de (1) un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o (2) una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable; en donde la deficiencia de piruvato quinasa es una deficiencia de piruvato quinasa R, donde la fórmula I es como se define en la reivindicación 1.
- 40 4. Un compuesto para uso en el tratamiento de anemia hemolítica que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de una cantidad eficaz de (1) un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o (2) una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable; donde la fórmula I es como se define en la reivindicación 1.
5. El compuesto para su uso de la reivindicación 4, en el que la anemia hemolítica es una anemia hemolítica no esferocítica hereditaria.

6. Un compuesto para uso en el tratamiento de la deficiencia de piruvato quinasa isoforma R en un sujeto que comprende (1) un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o (2) una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable; donde la fórmula I es como se define en la reivindicación 1.
- 5 7. Un compuesto para uso en el tratamiento de la anemia de células falciformes que comprende (1) un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o (2) una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable; donde la fórmula I es como se define en la reivindicación 1.
- 10 8. Un compuesto para uso en el tratamiento de la talasemia, por ejemplo, beta-talasemia; esferocitosis hereditaria; eliptocitosis hereditaria; abetalipoproteinemia o síndrome de Bassen-Kornzweig; hemoglobinuria paroxística nocturna; anemia hemolítica adquirida, por ejemplo, anemias congénitas, por ejemplo, enzimopatías; o anemia de enfermedades crónicas que comprende (1) un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable; donde la fórmula I es como se define en la
- 15 reivindicación 1.
9. El compuesto para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto está representado por la fórmula (I):

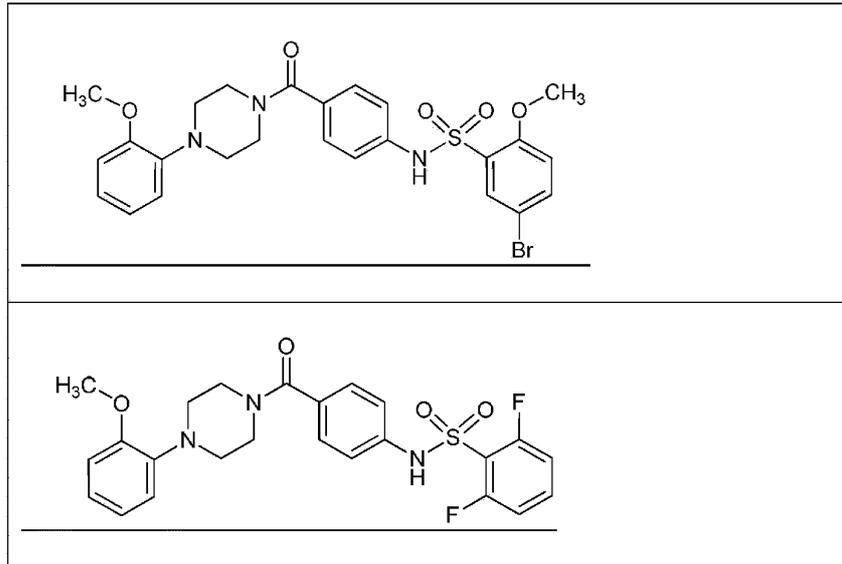


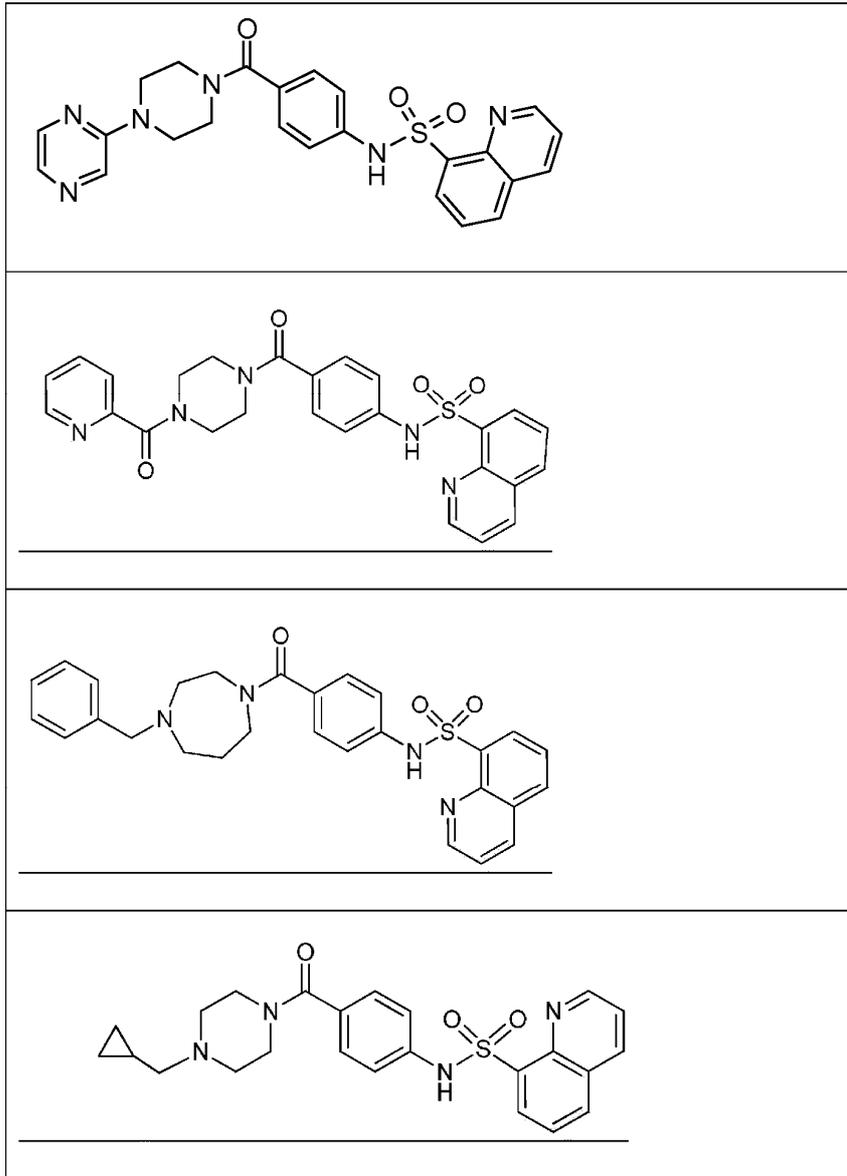
- W, X, Y y Z se seleccionan cada uno independientemente de CH o N;
- 20 D y D¹ se seleccionan independientemente de un enlace o NR^b;
- A es heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido;
- L es un enlace, -C(O)-, -(CR^cR^c)_m-, -OC(O)-, -(CR^cR^c)_m-OC(O)-, -(CR^cR^c)_m-C(O)-, -NR^bC(S)-, o -NR^bC(O)-;
- R¹ se selecciona entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; cada uno de los cuales está sustituido con 0-5 apariciones de R^d;
- 25 cada R³ se selecciona independientemente entre halo, haloalquilo, alquilo, hidroxilo y -OR^a, o dos R³ adyacentes tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un ciclilo opcionalmente sustituido;
- cada R^a se selecciona independientemente entre alquilo, acilo, hidroxialquilo y haloalquilo;
- cada R^b se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo;
- 30 cada R^c se selecciona independientemente entre hidrógeno, halo, alquilo, alcoxi y haloalcoxi o dos R^c tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido;
- cada R^d se selecciona independientemente entre halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquilo, alquinilo, nitro, ciano, hidroxilo, -C(O)R^a, -OC(O)R^a, -C(O)OR^a, -SR^a, -NR^aR^b y -OR^a, o dos R^d tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;
- n es 0, 1 o 2;
- 35 m es 1, 2 o 3;
- h es 0, 1, 2; y
- g es 0, 1 o 2.

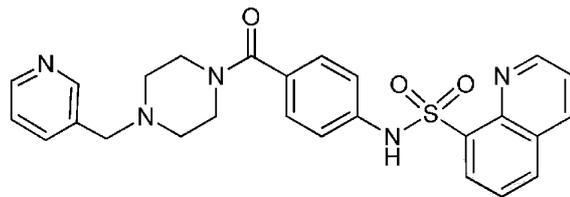
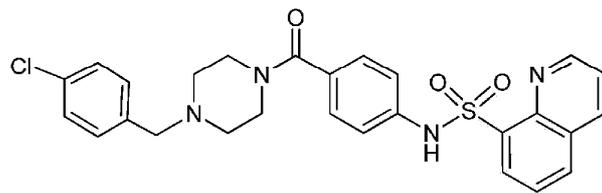
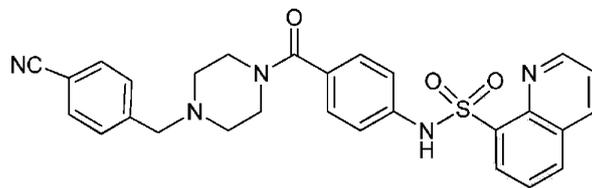
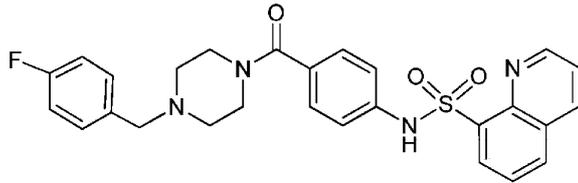
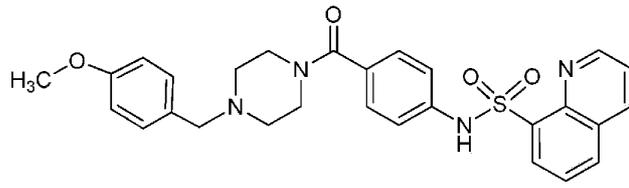
10. El compuesto para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto está representado por

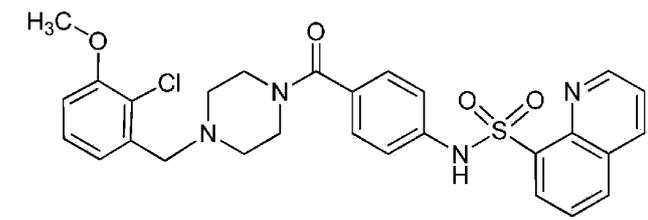
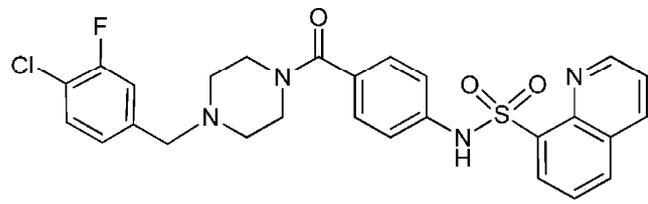
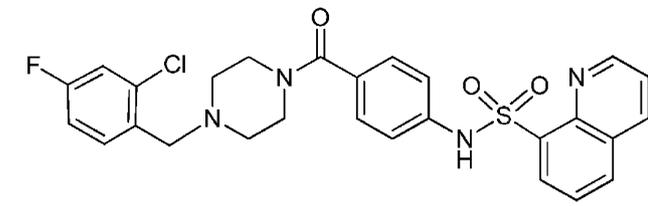
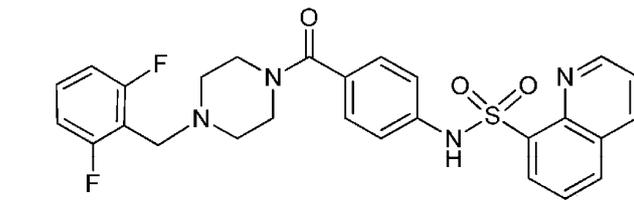
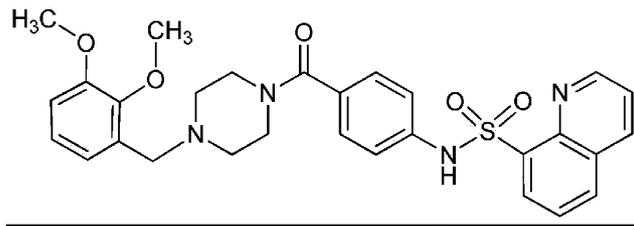


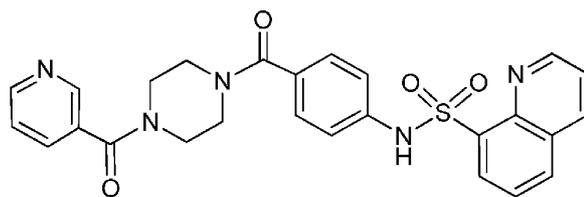
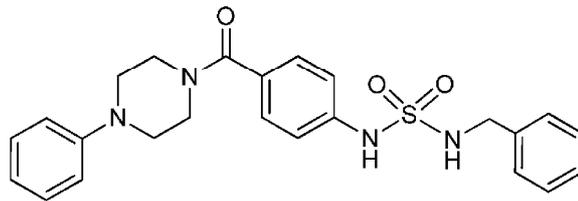
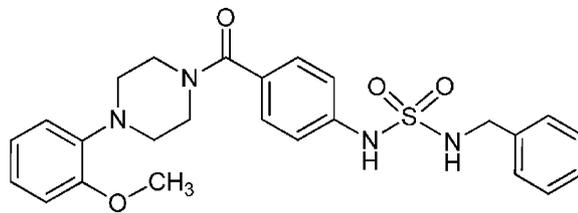
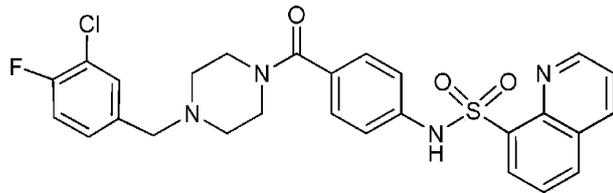
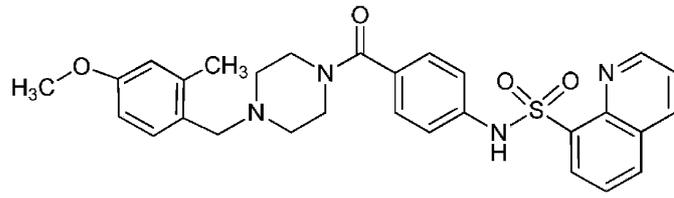
11. El compuesto para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto se selecciona de:

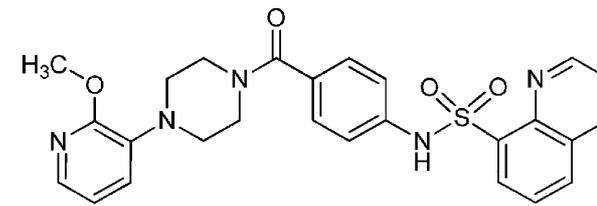
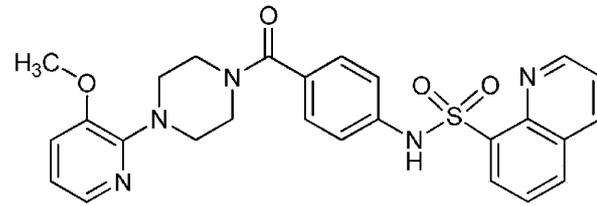
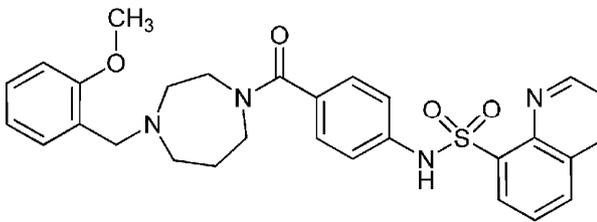
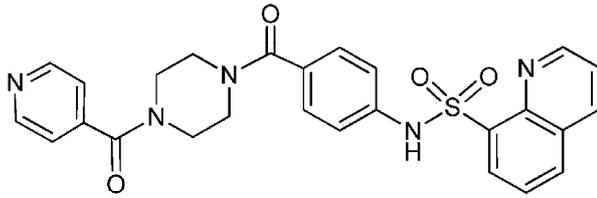
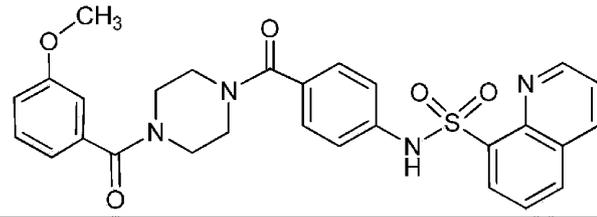


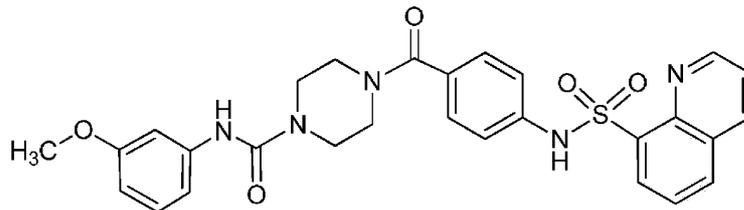
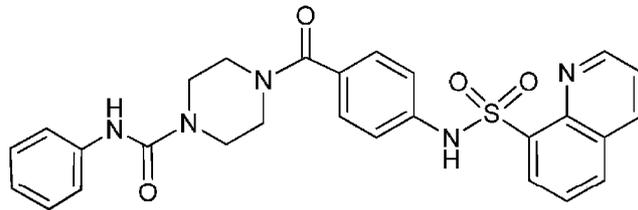
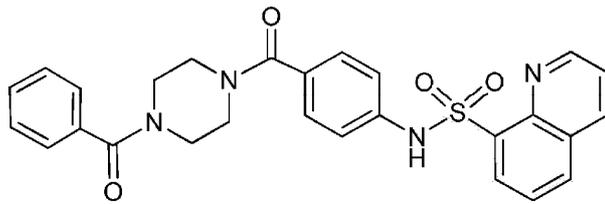
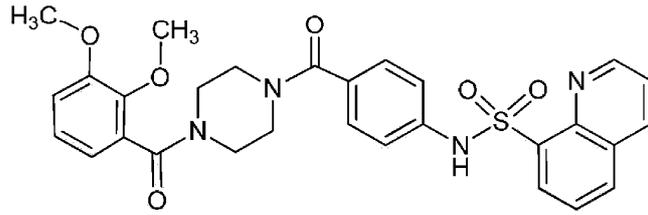
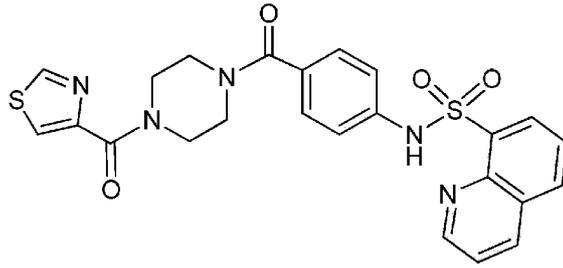


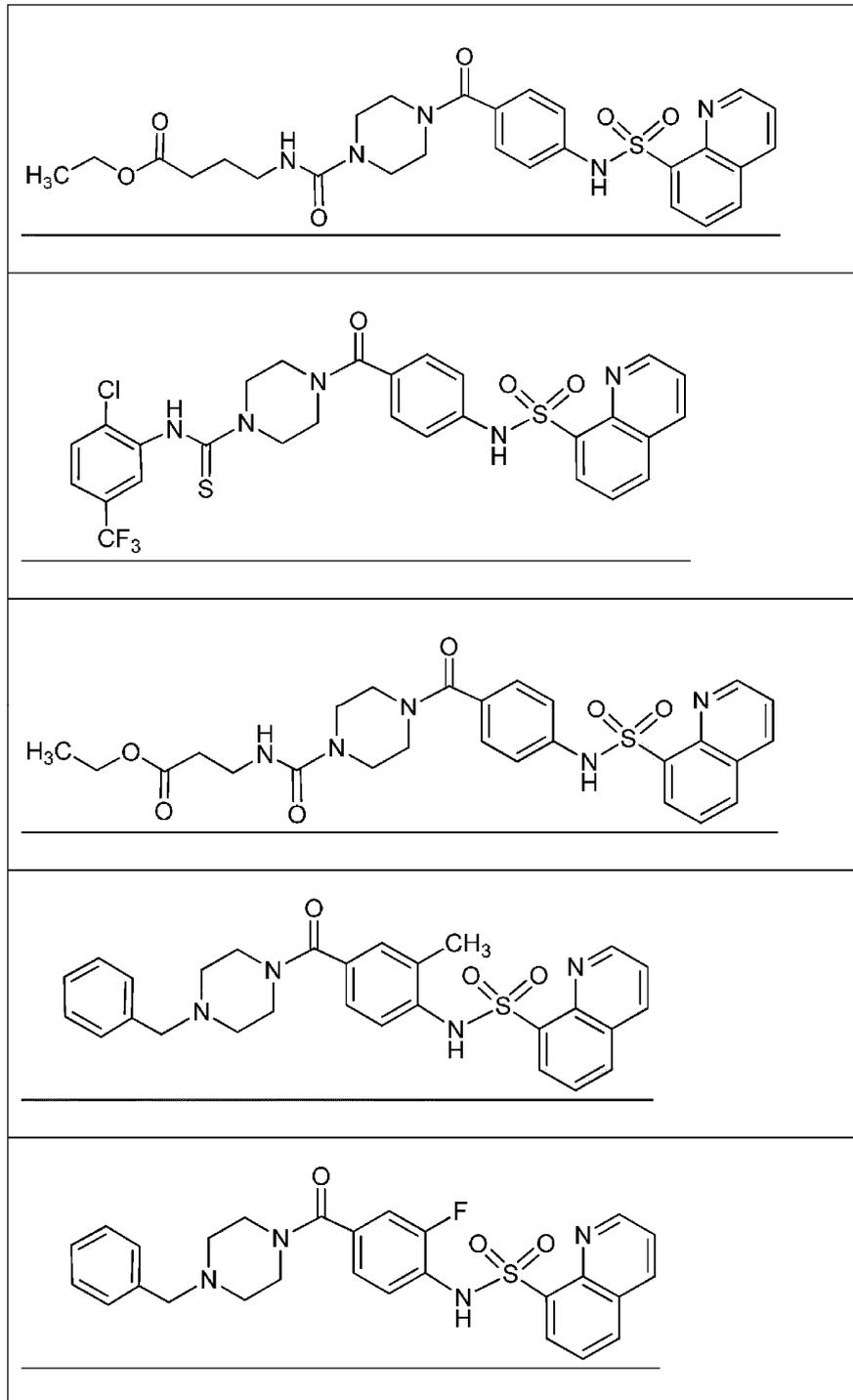


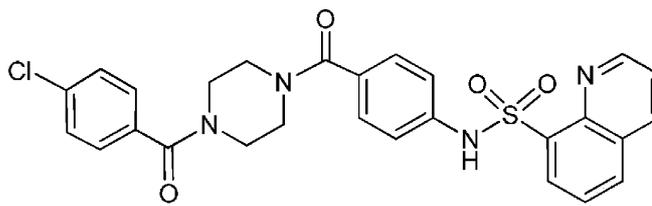
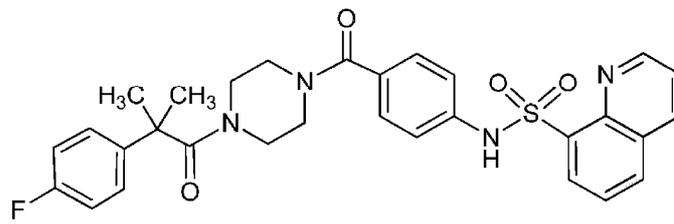
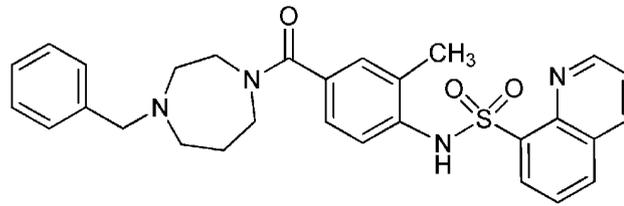
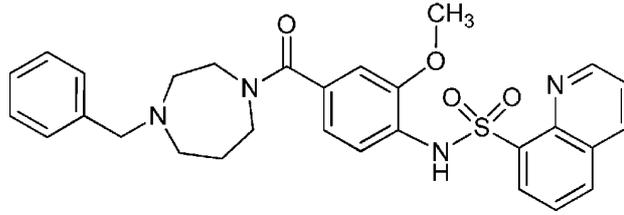
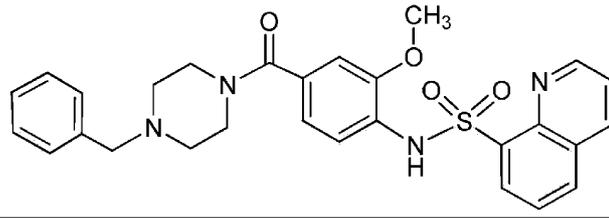


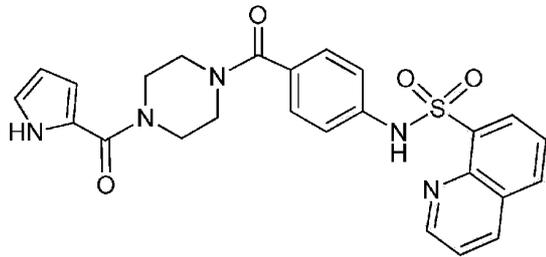
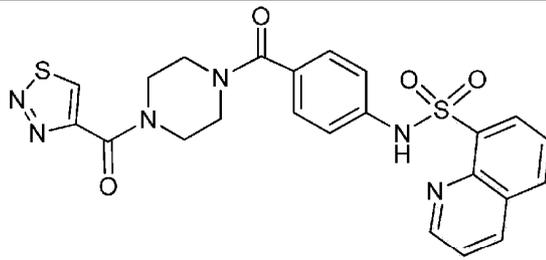
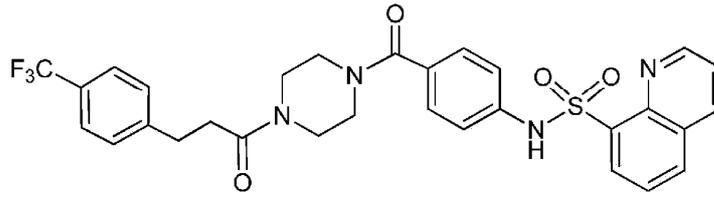
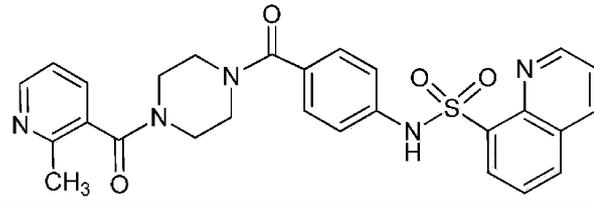


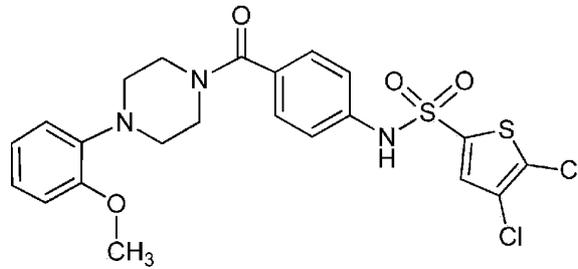
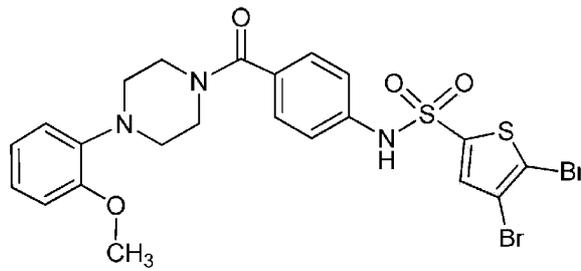
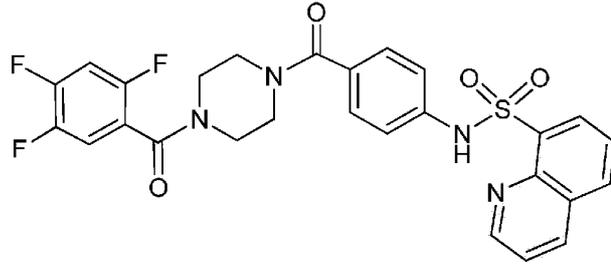
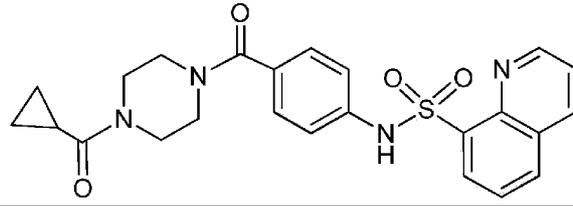


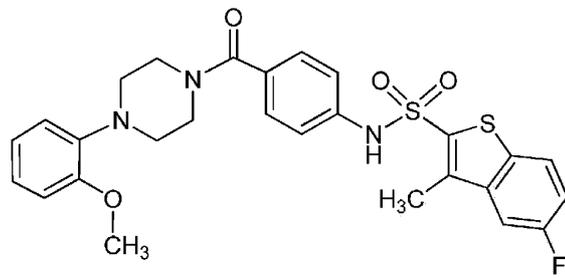
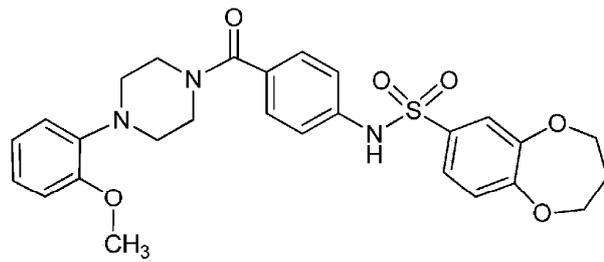
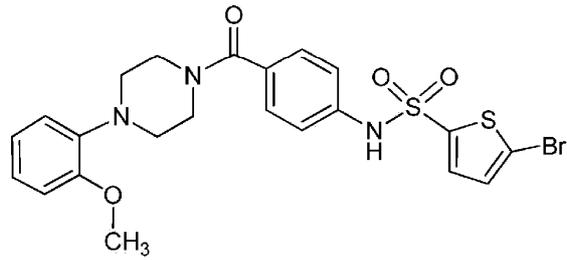
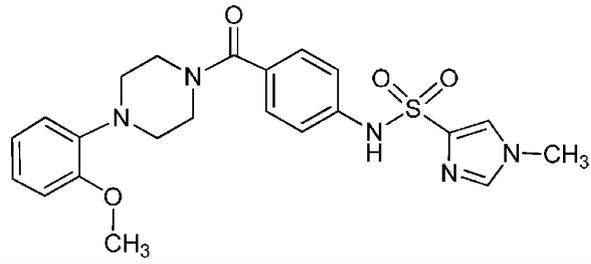


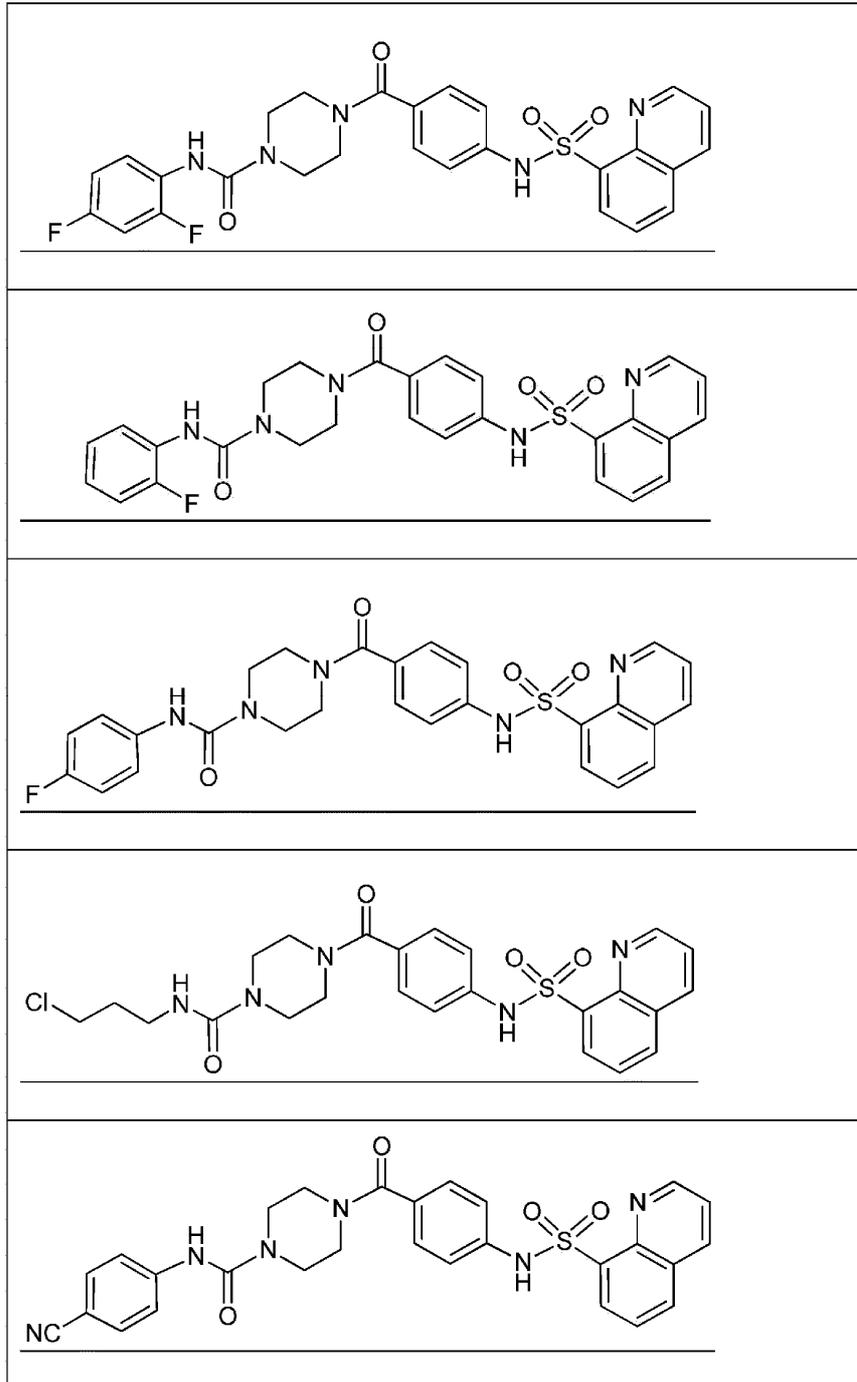


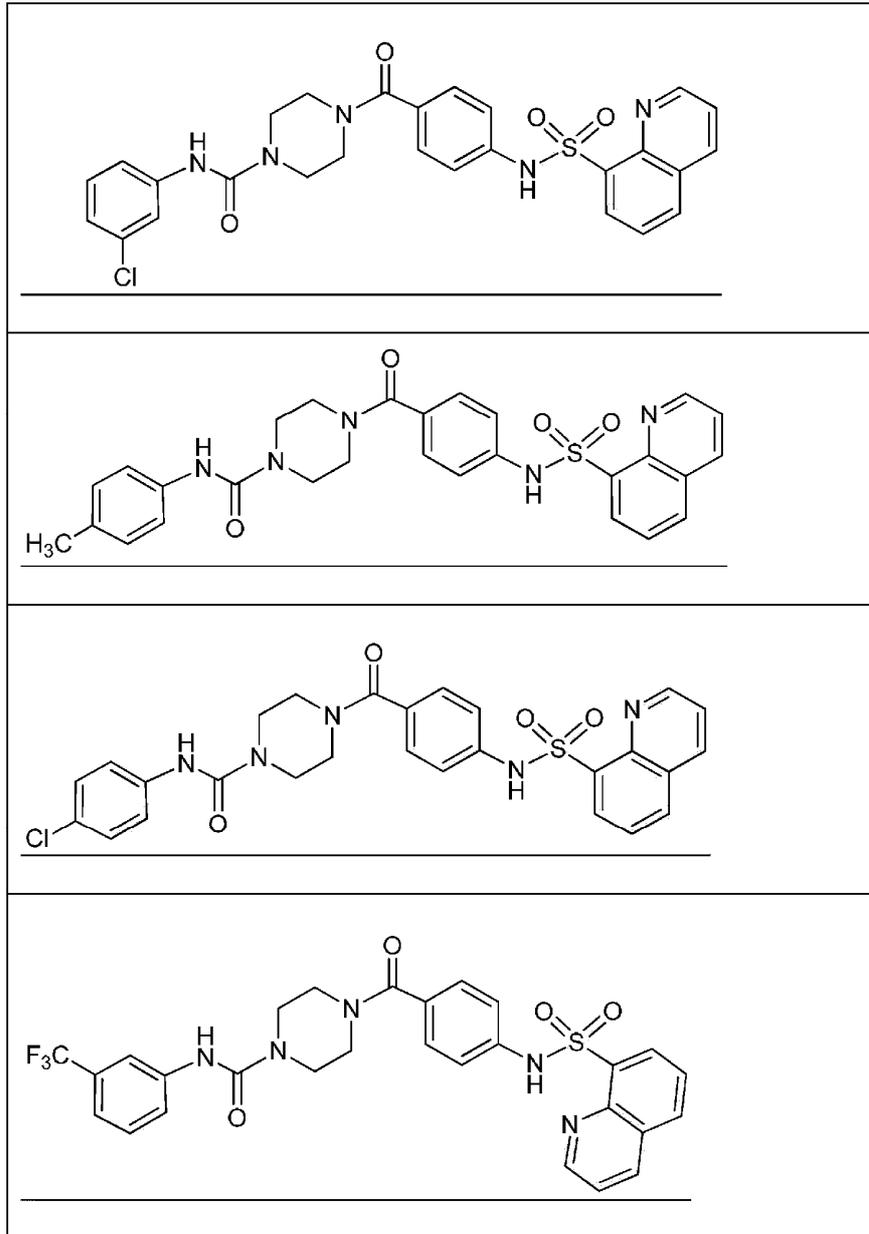


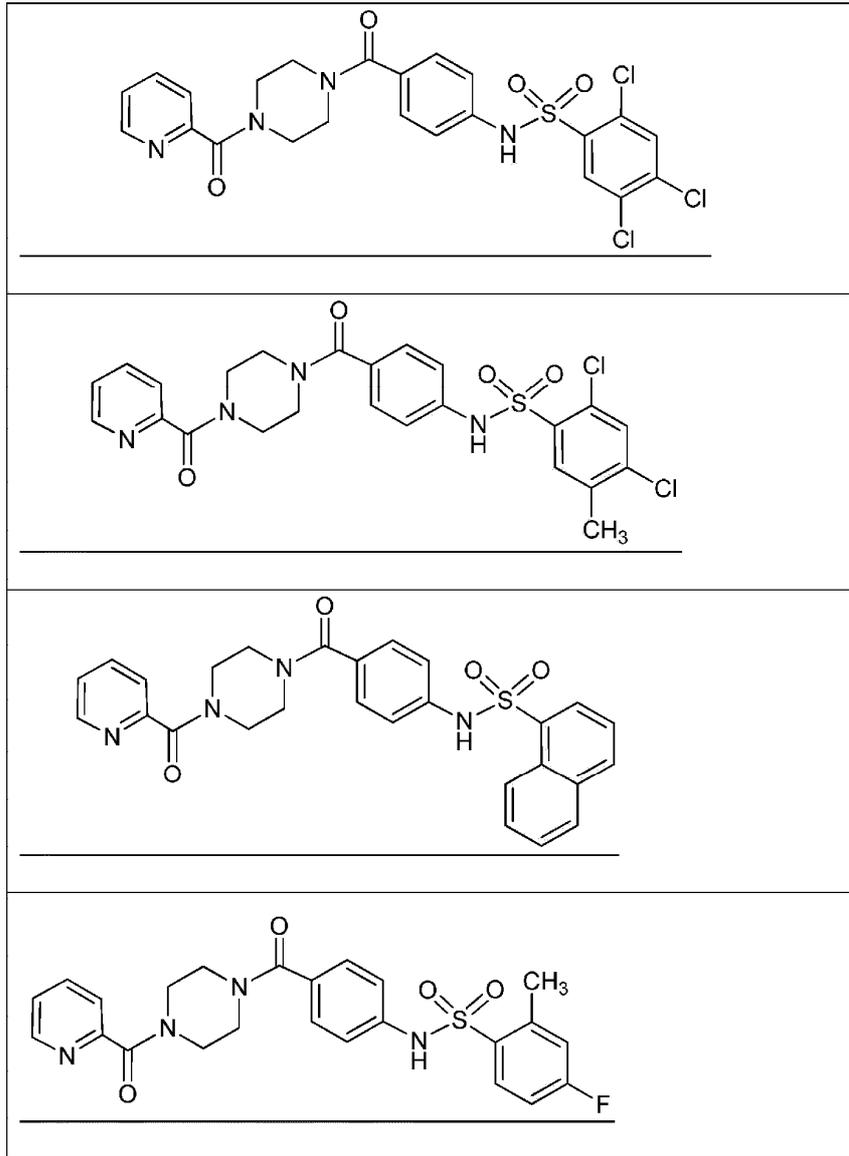


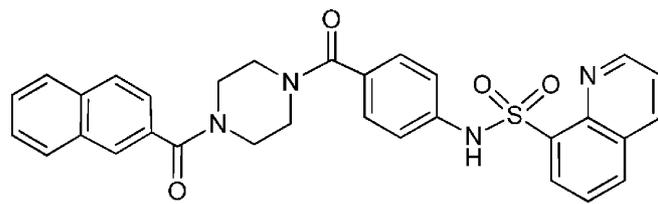
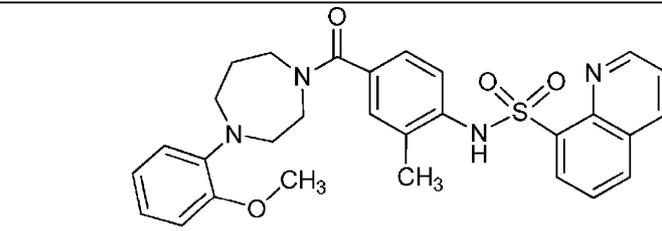
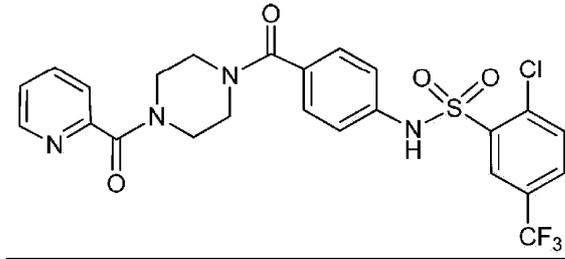
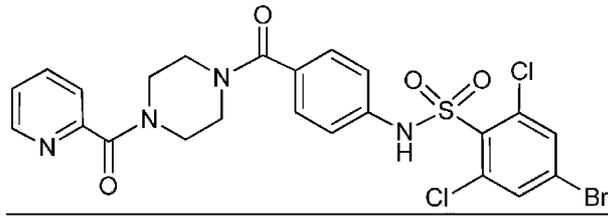


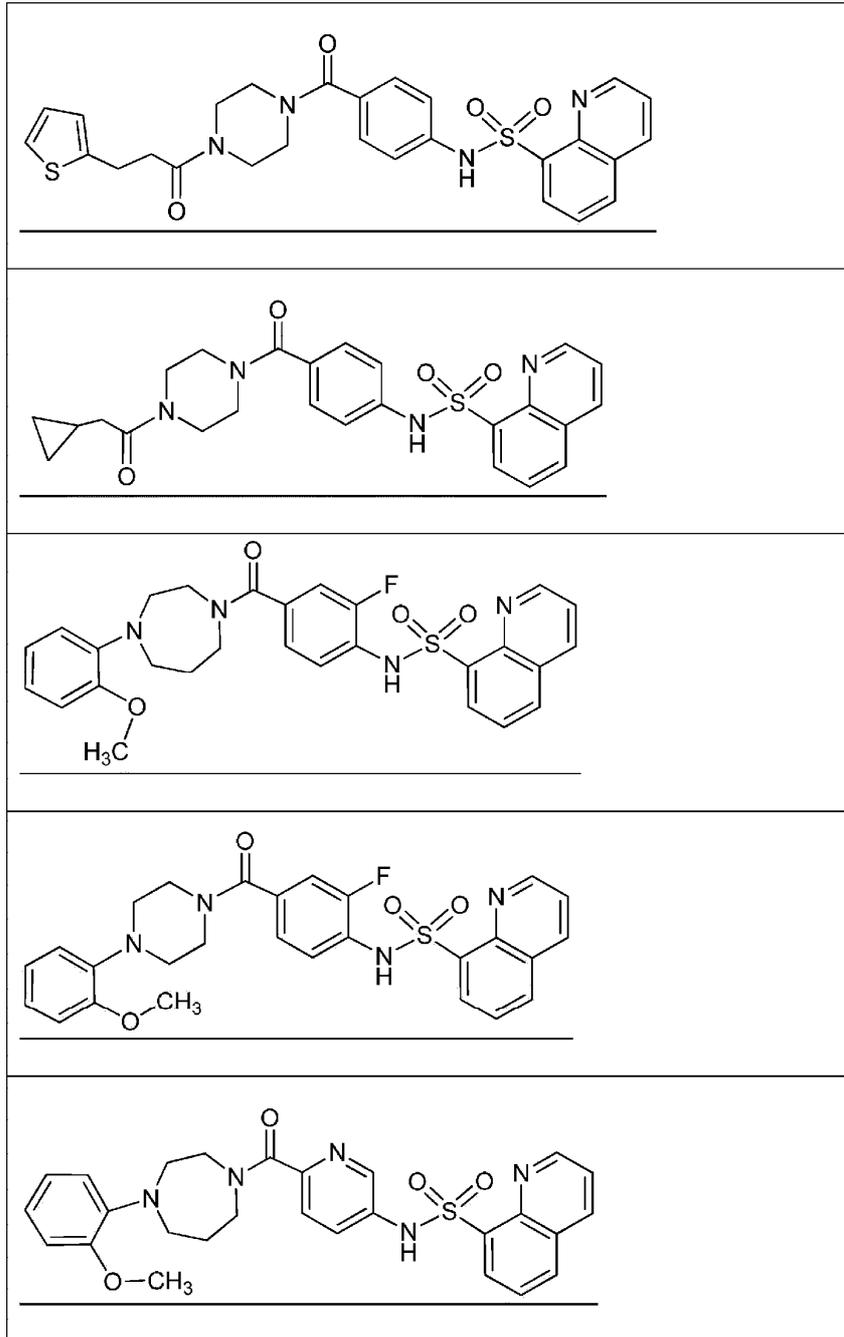


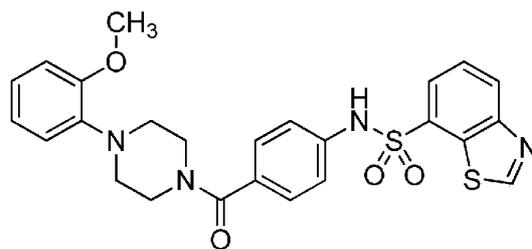
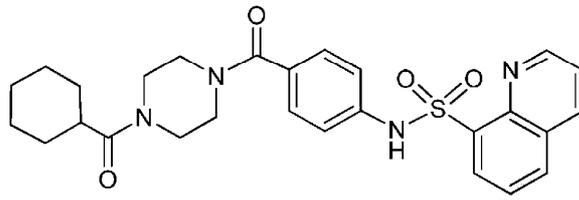
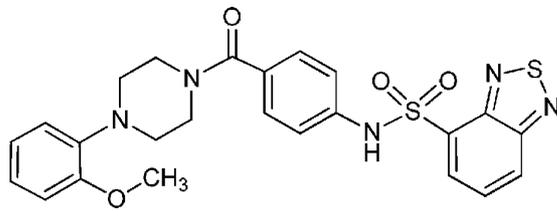
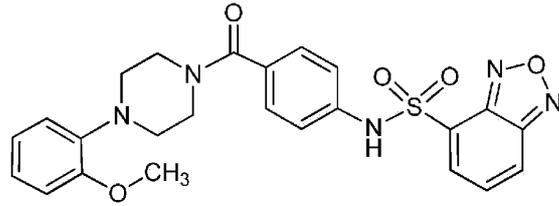
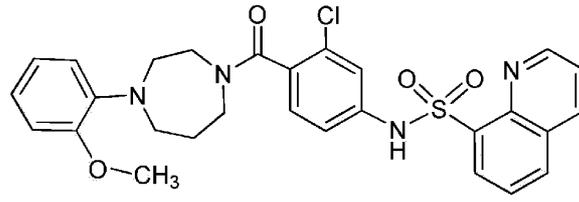


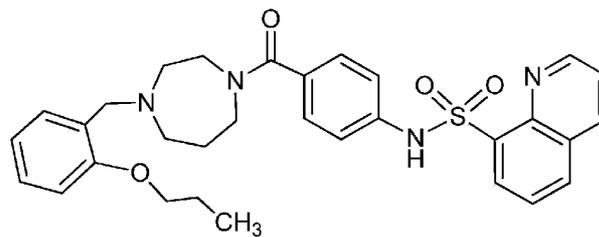
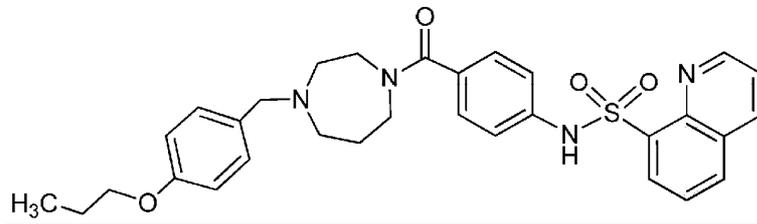
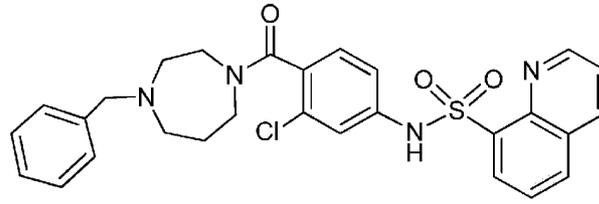
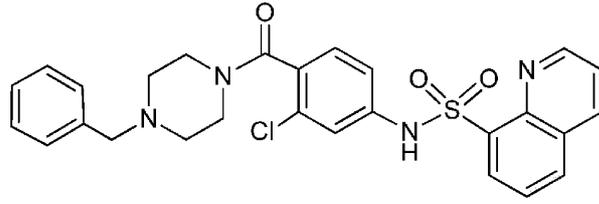
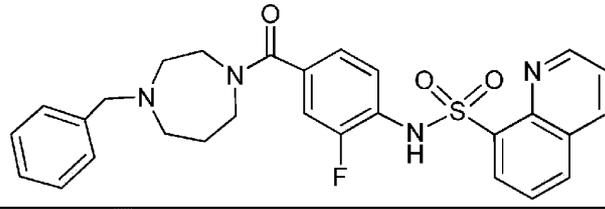


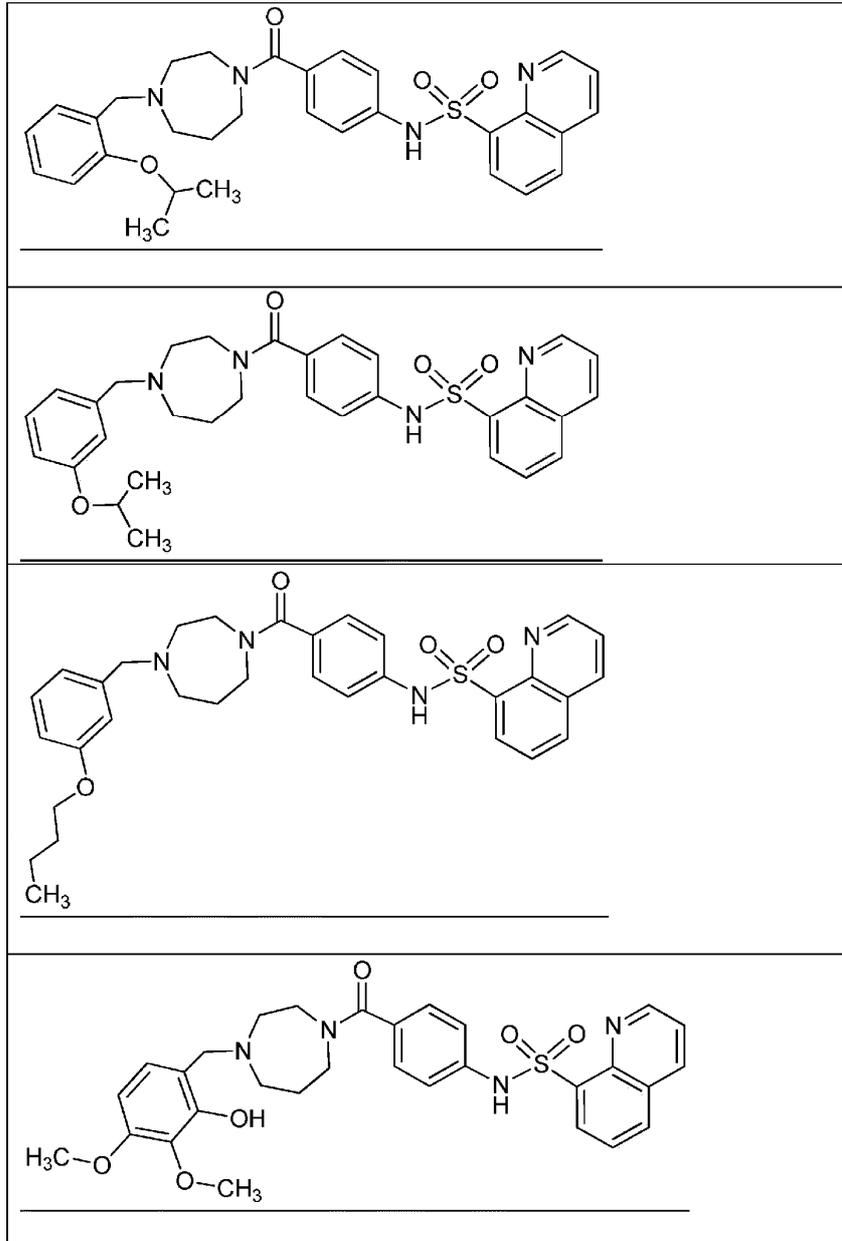


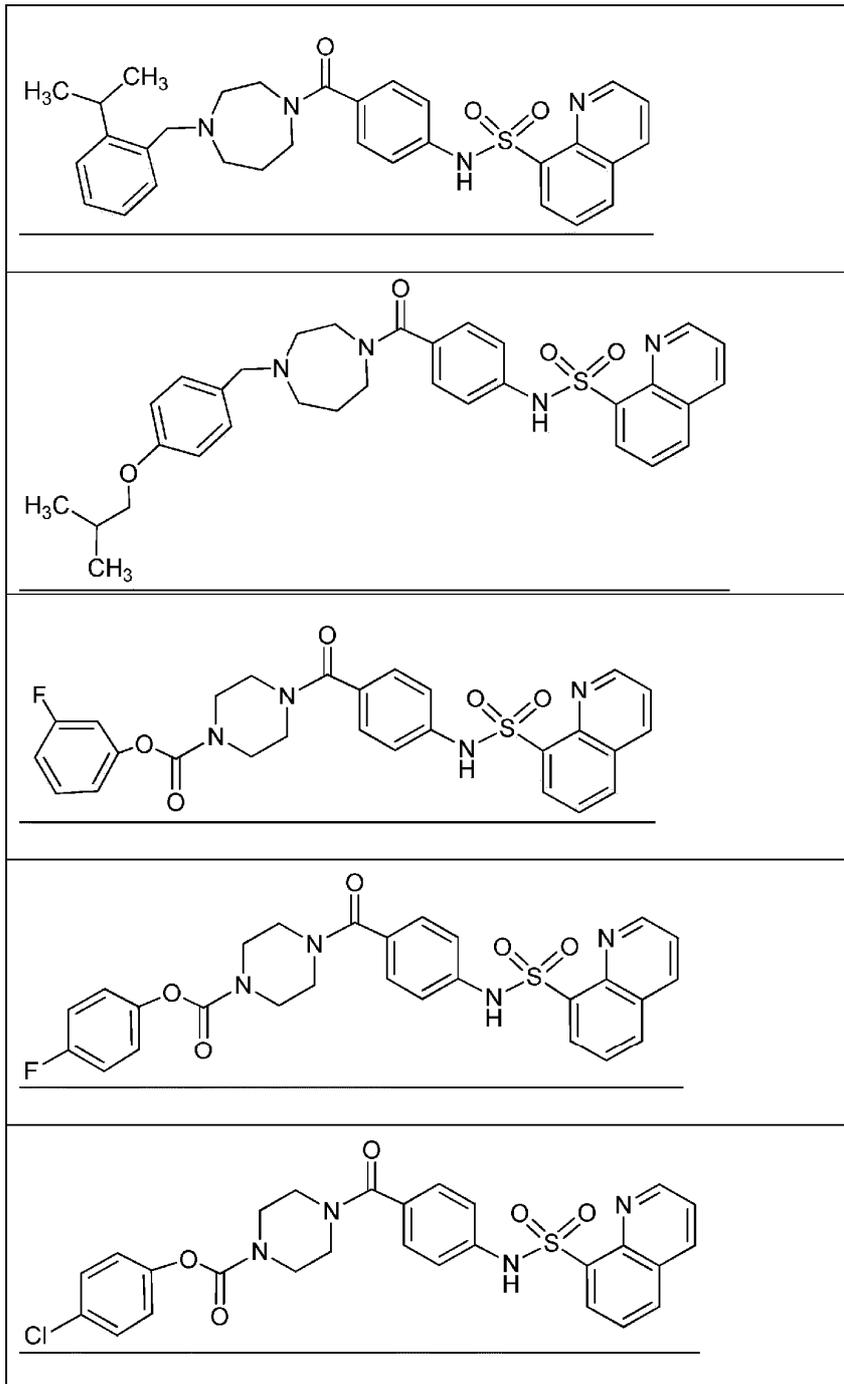


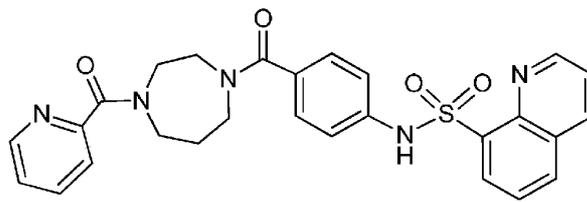
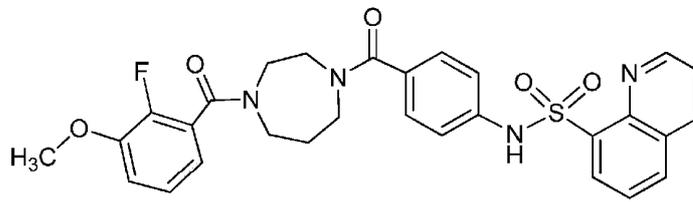
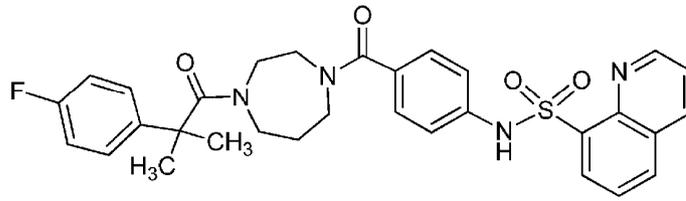
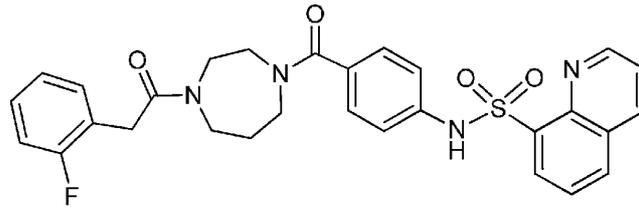
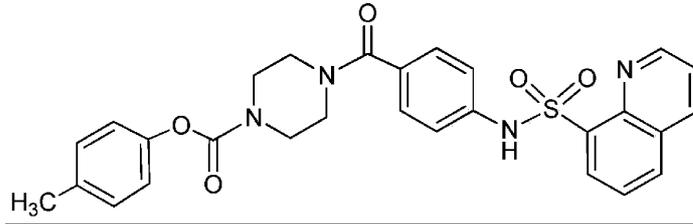


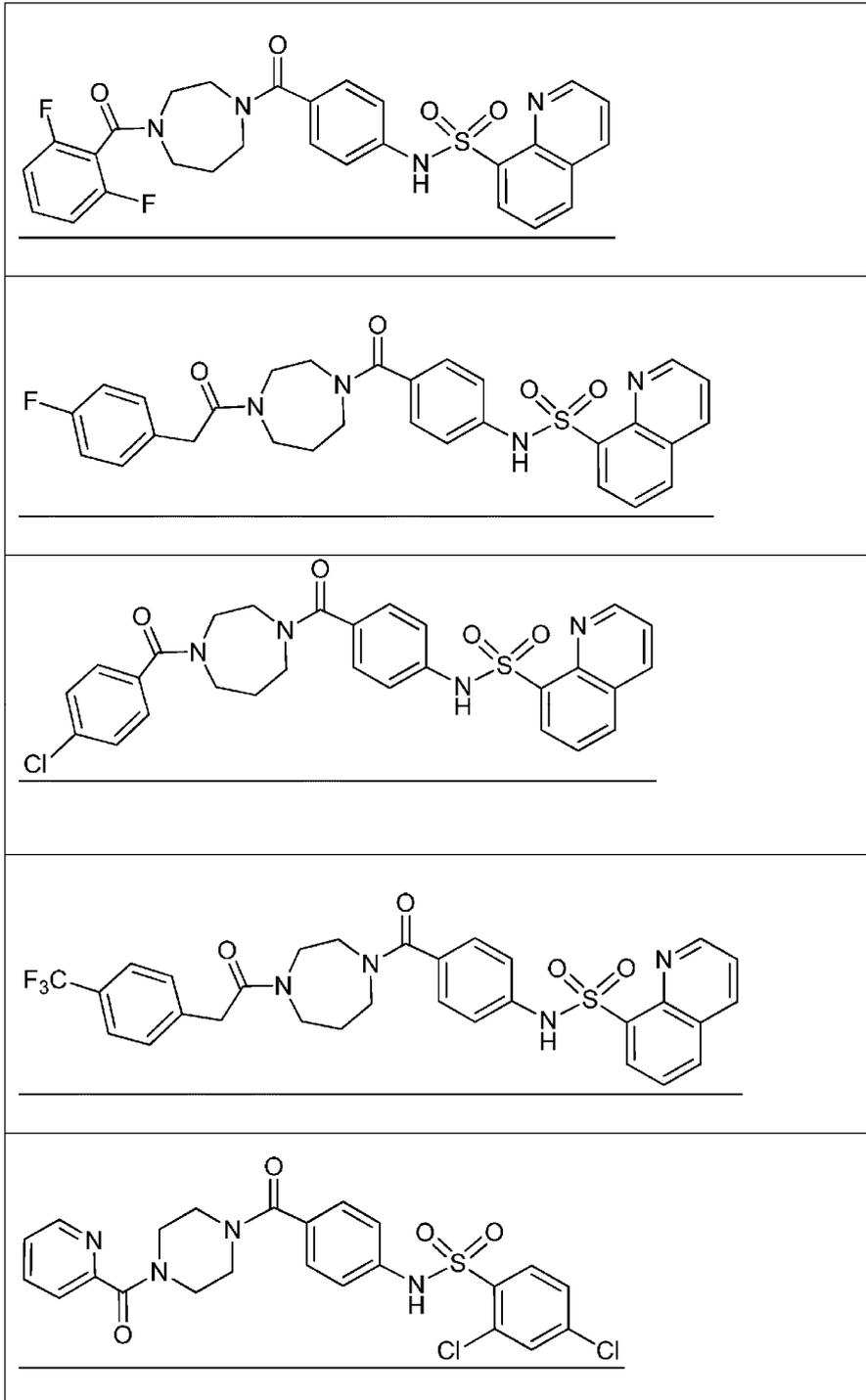


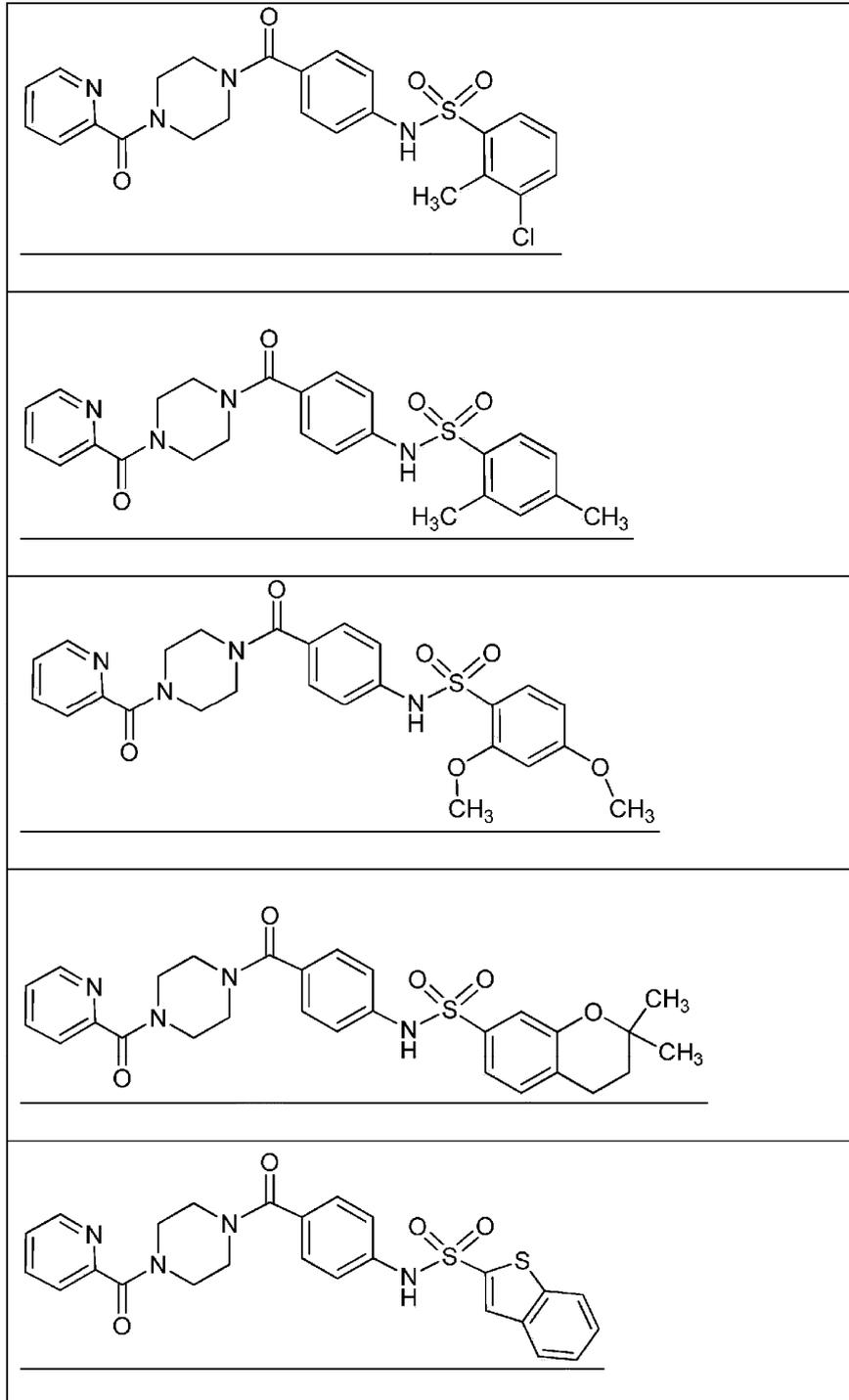


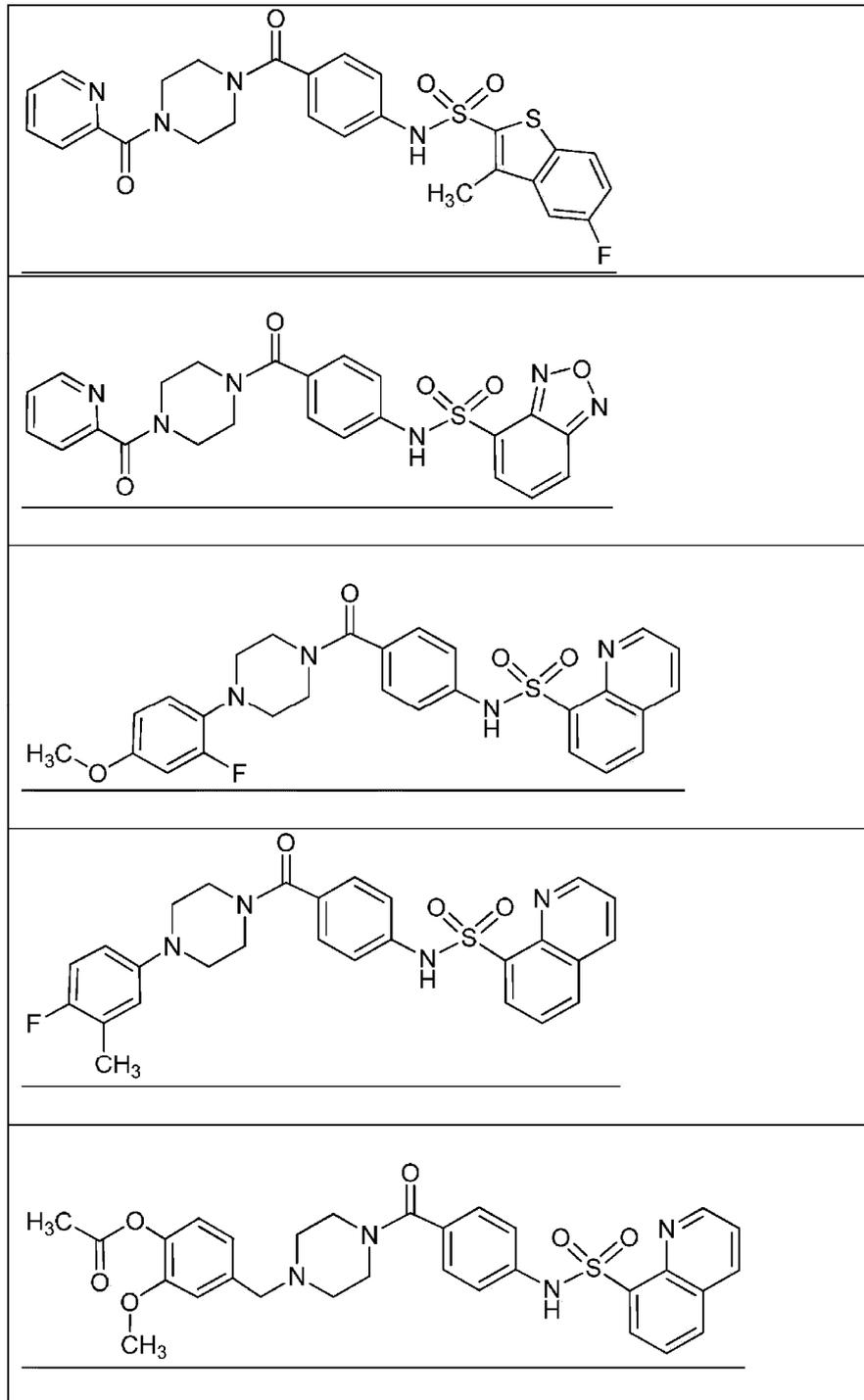


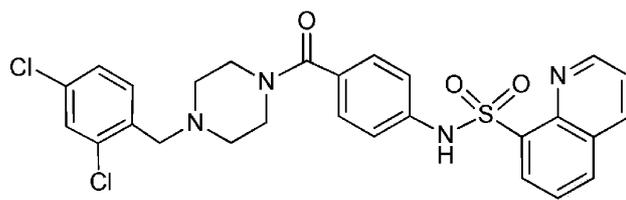
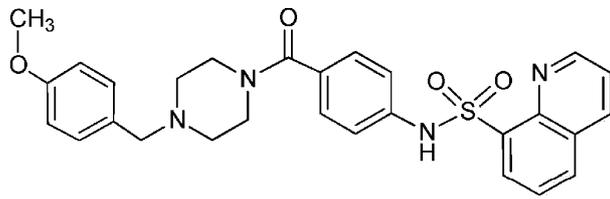
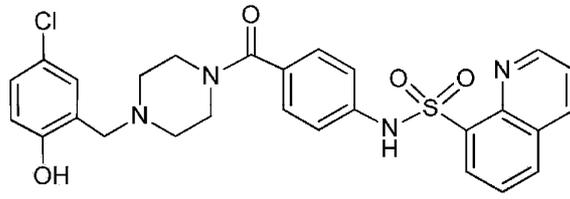
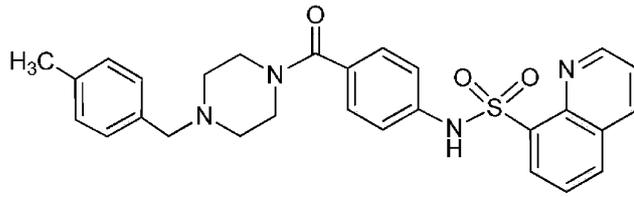
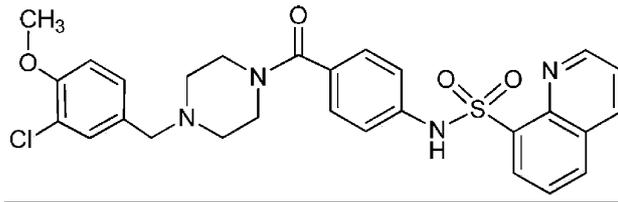


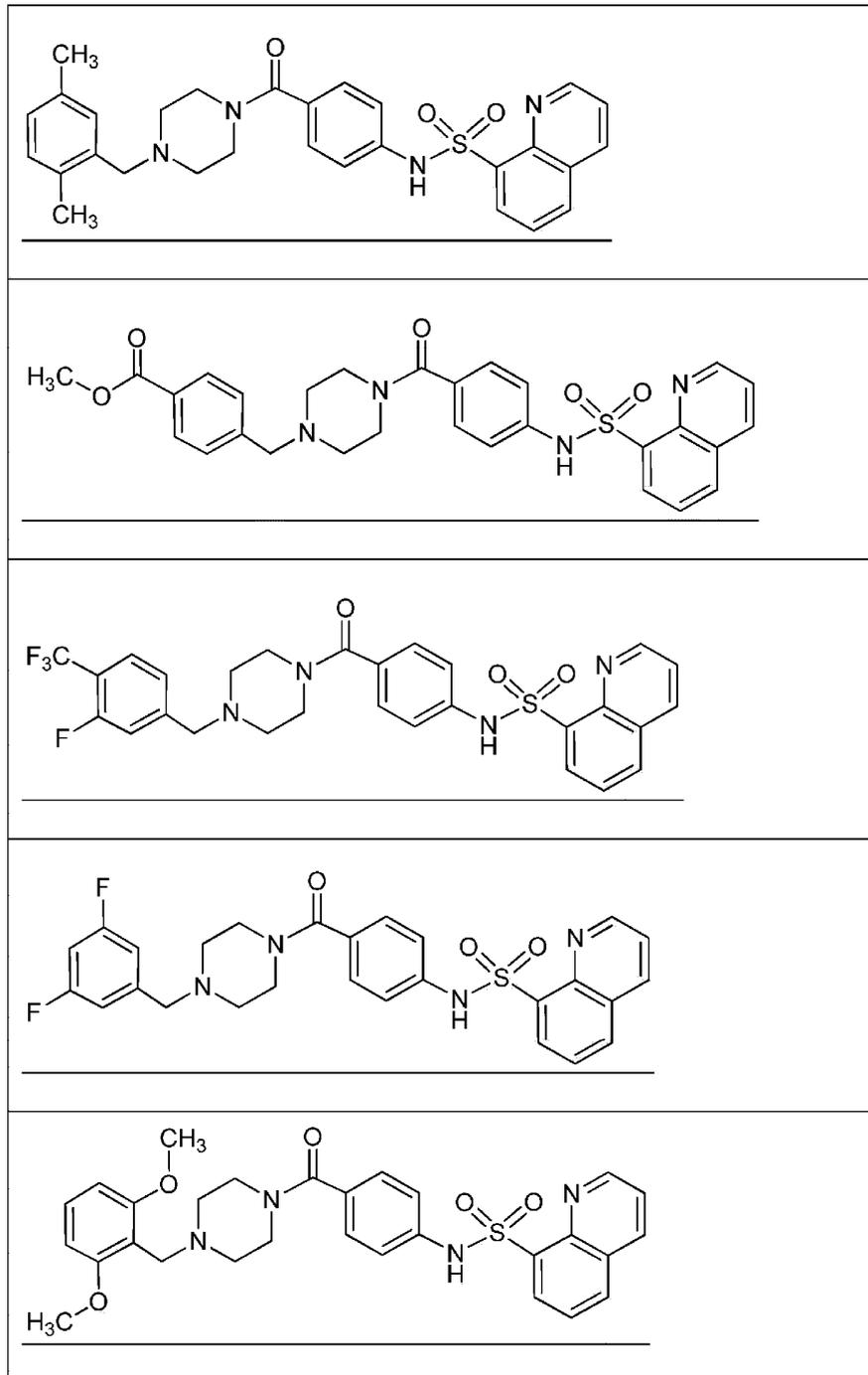


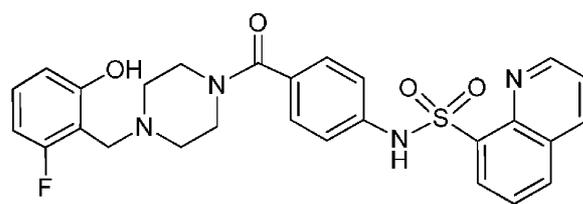
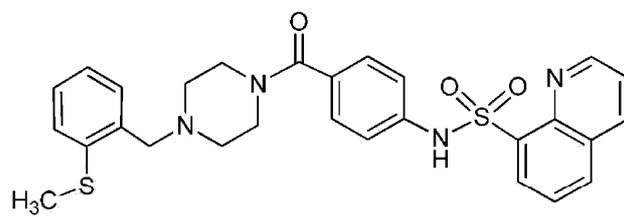
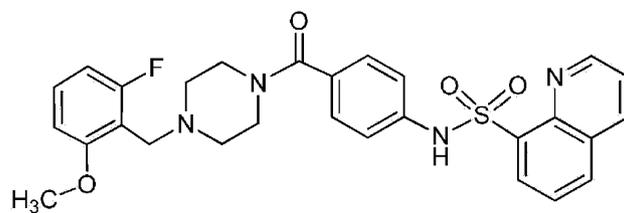
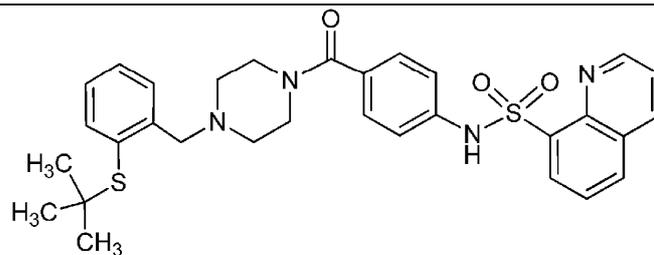
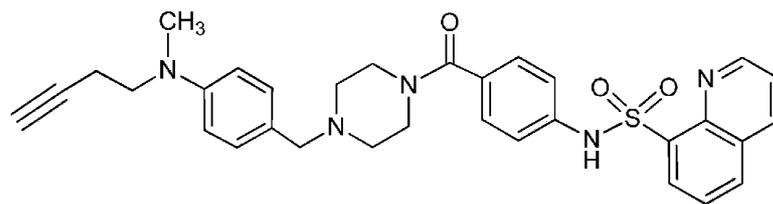


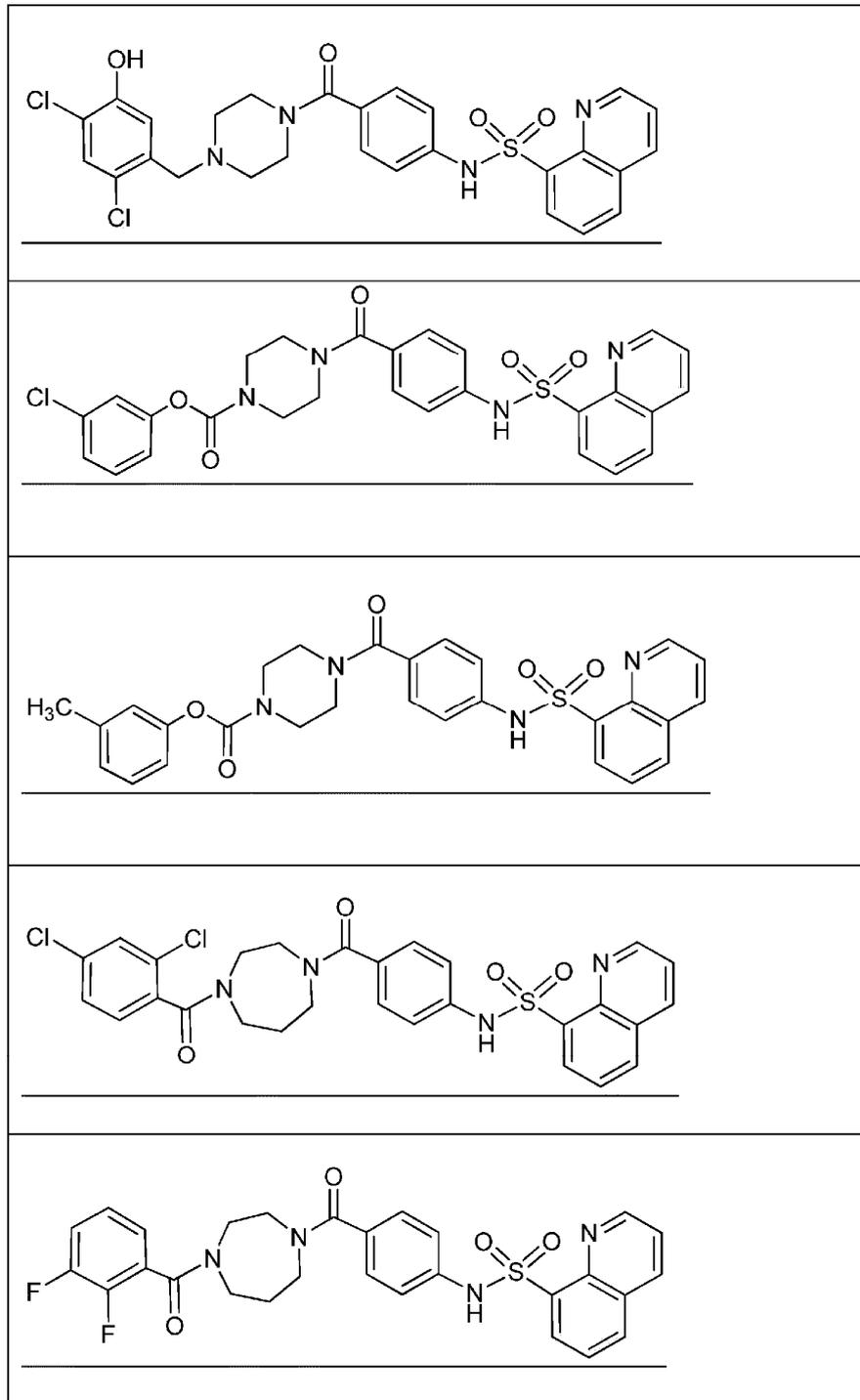


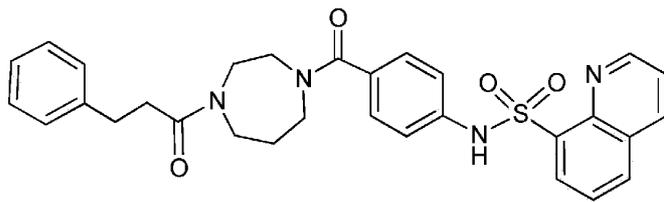
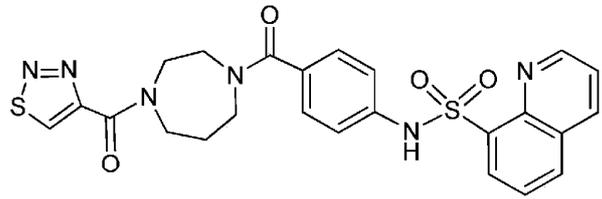
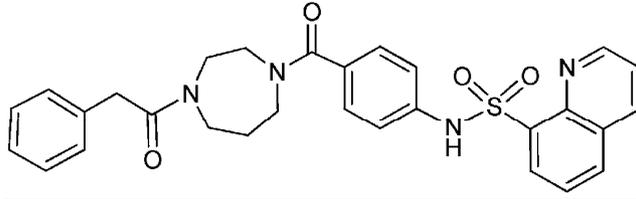
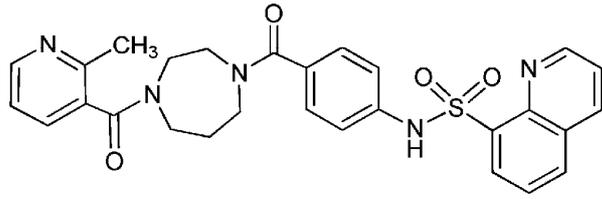
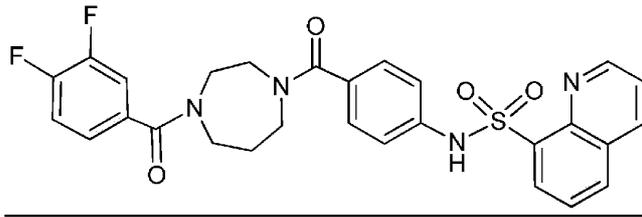


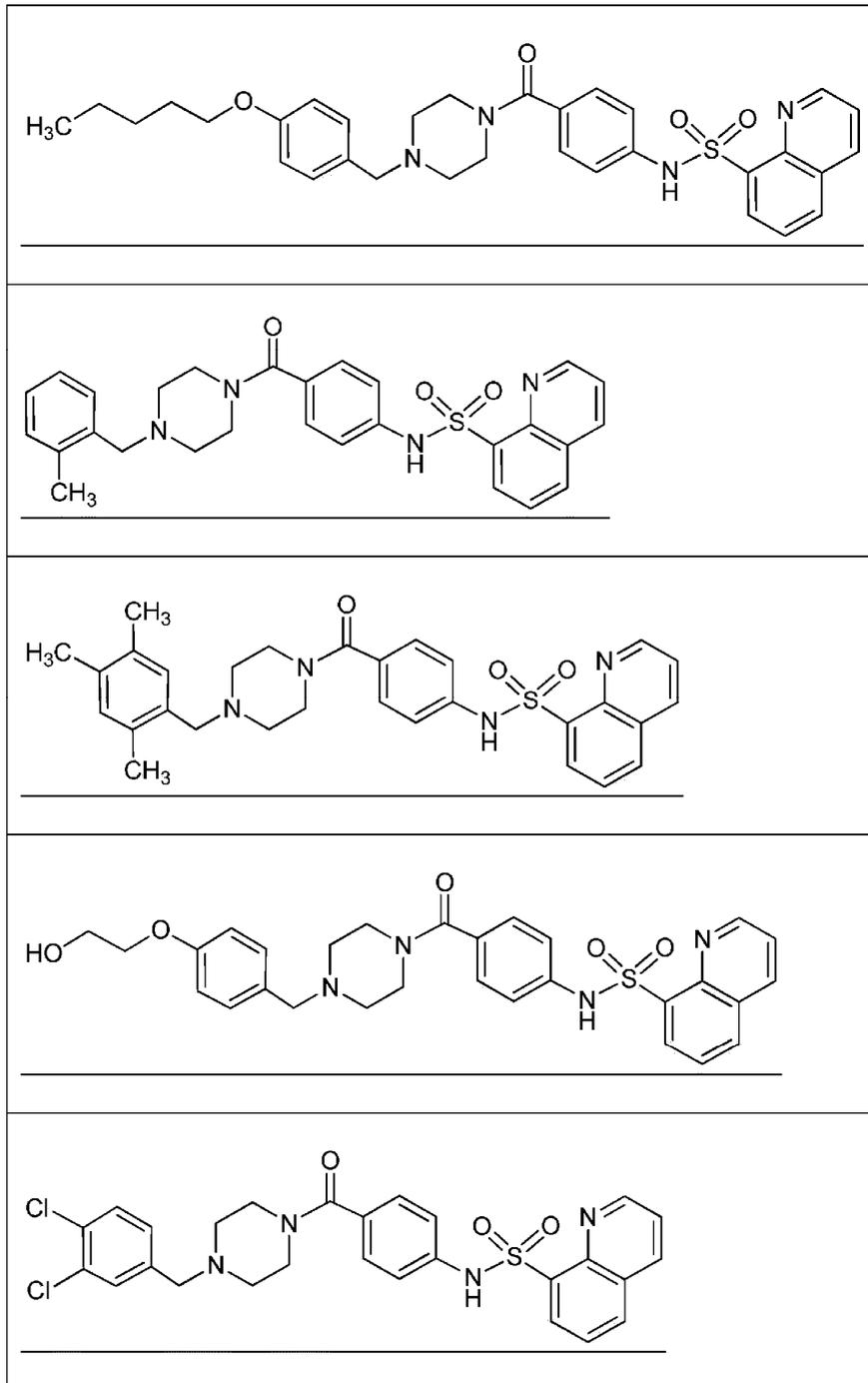


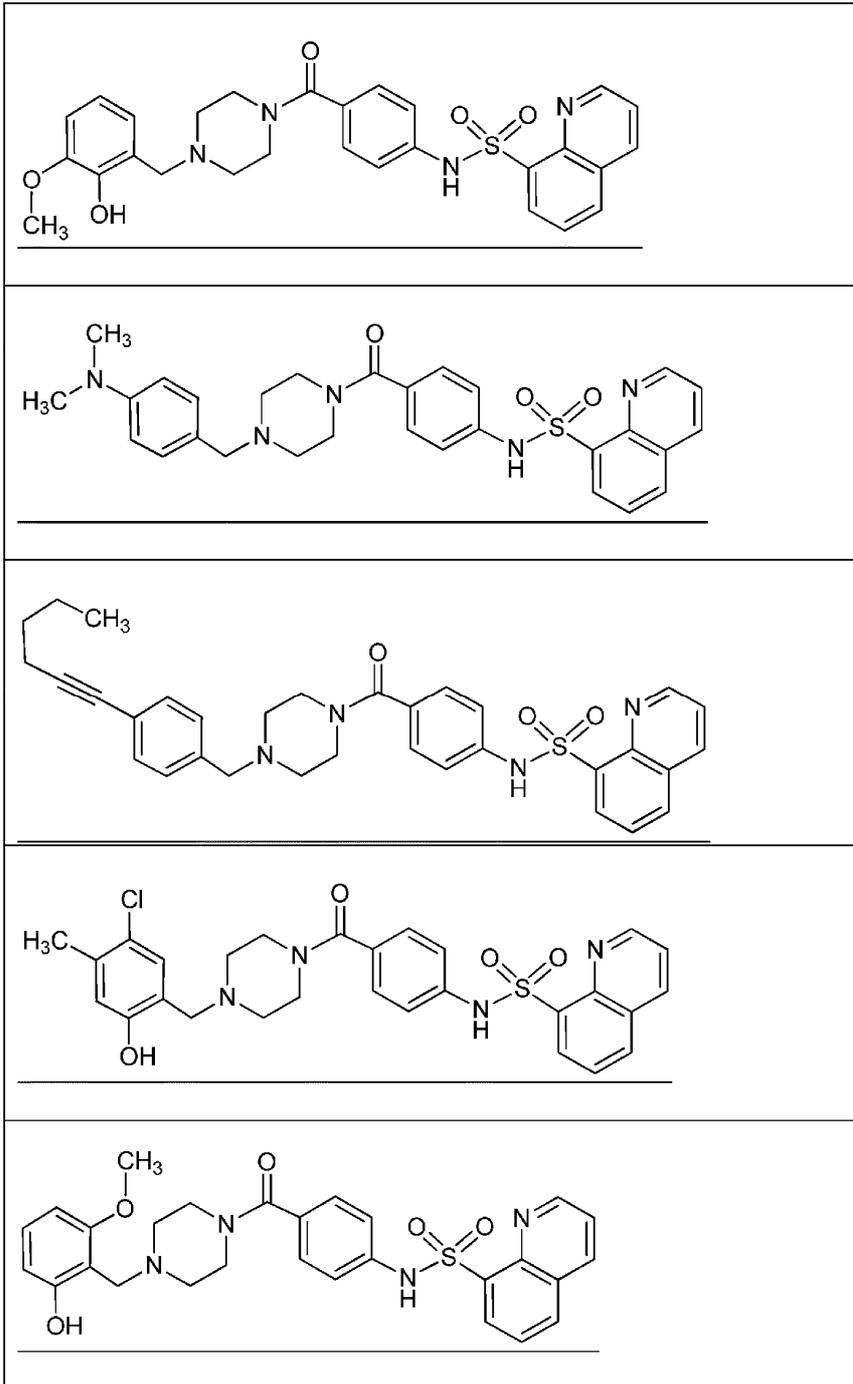


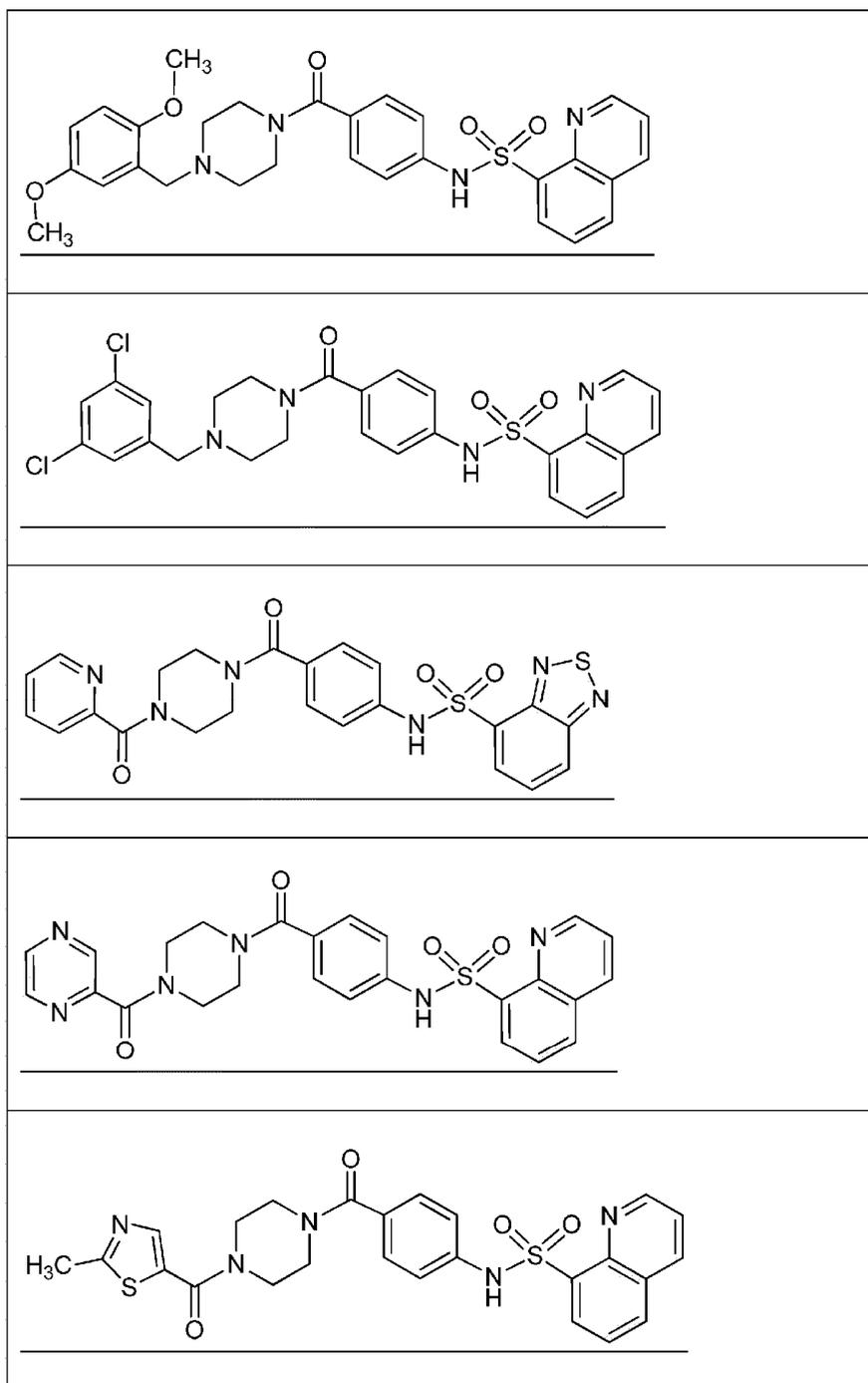


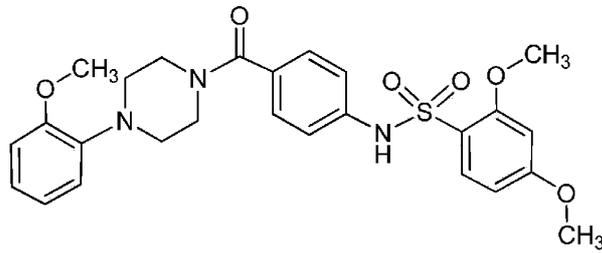
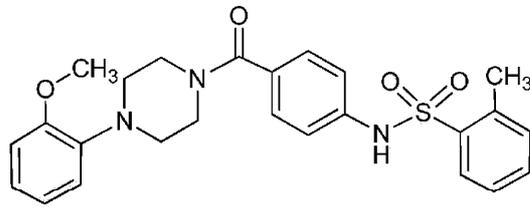
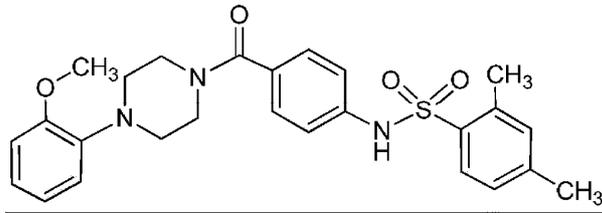
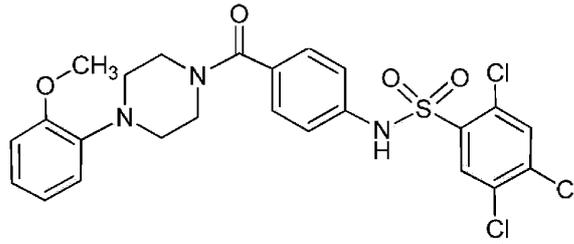
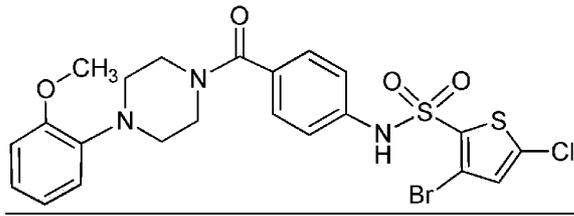


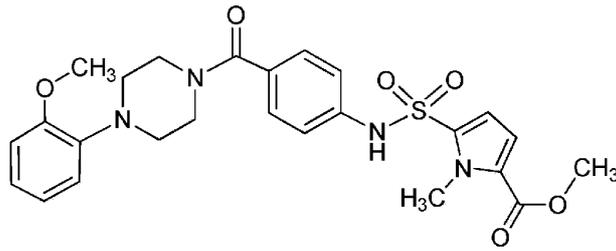
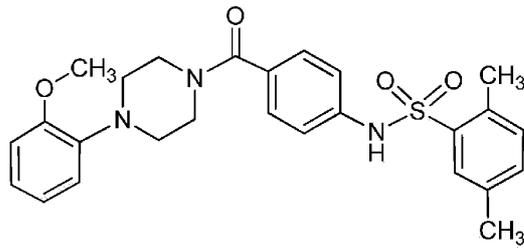
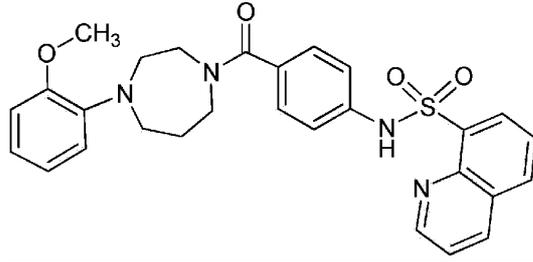


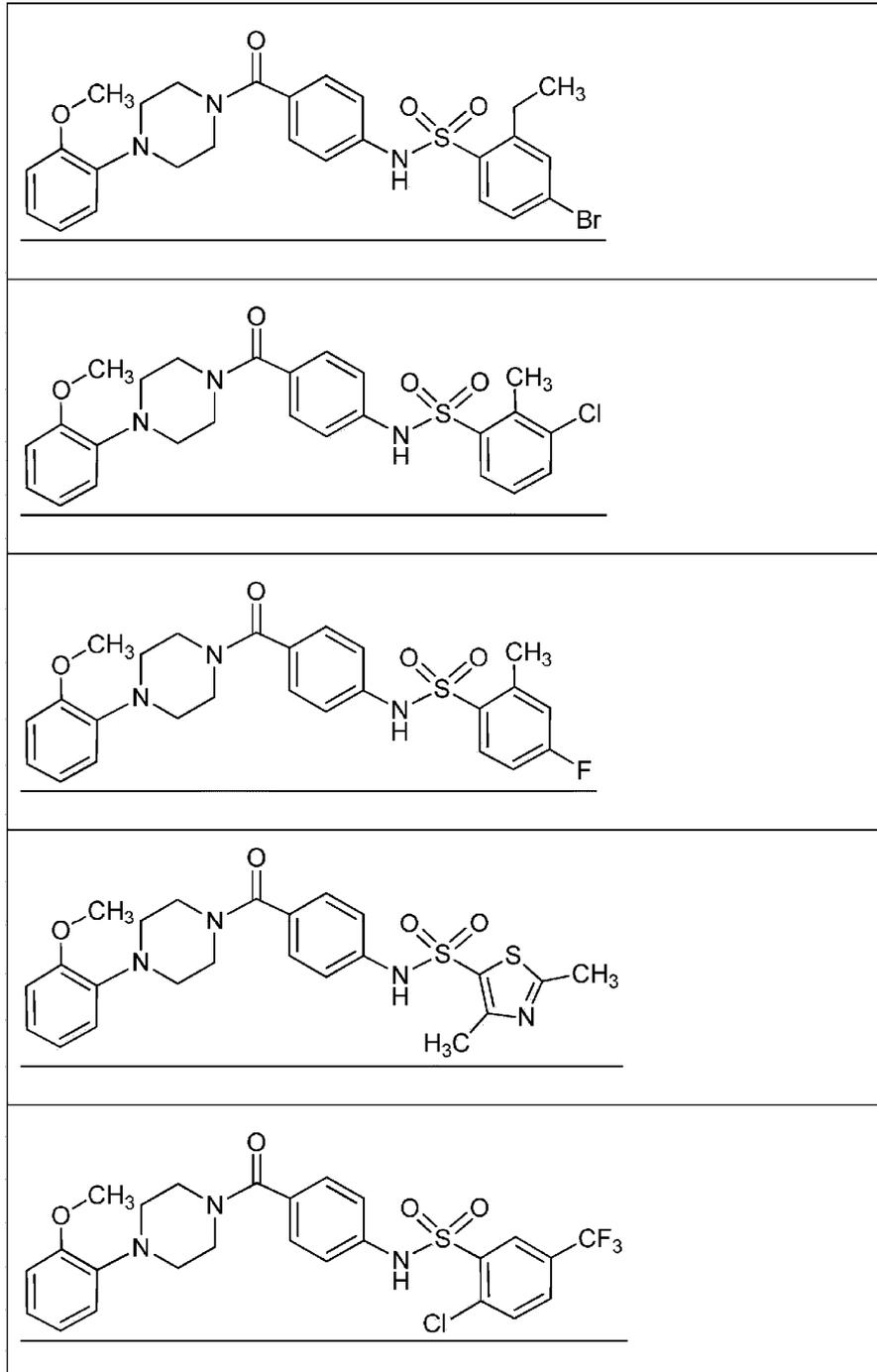


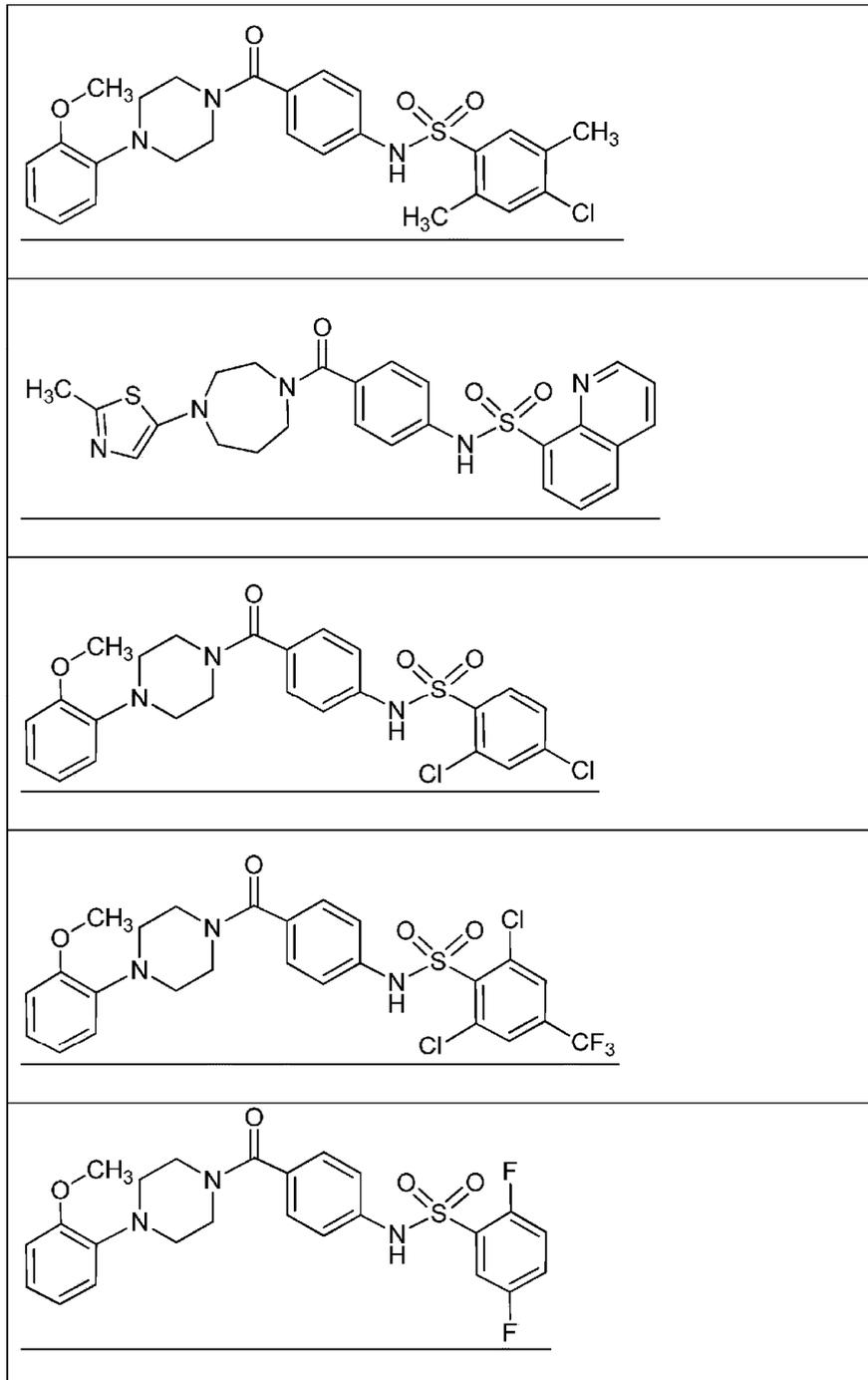


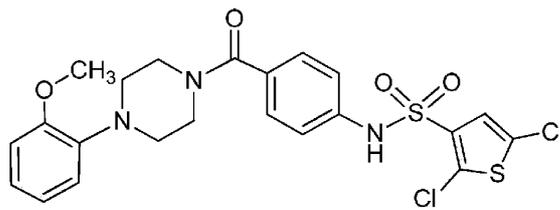
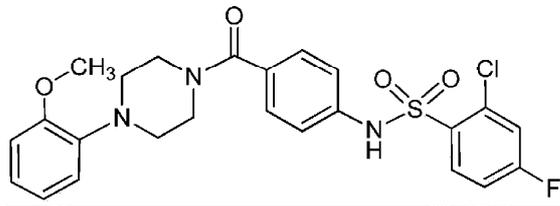
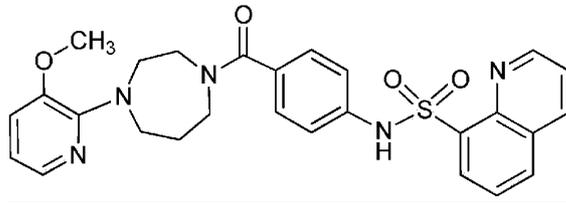
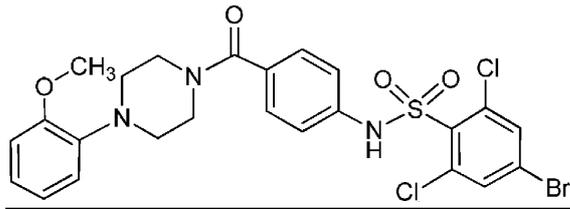
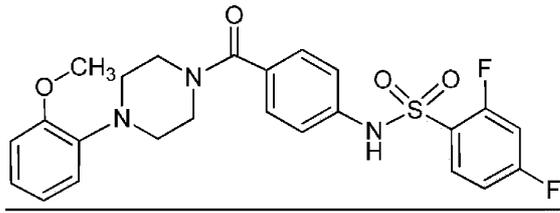


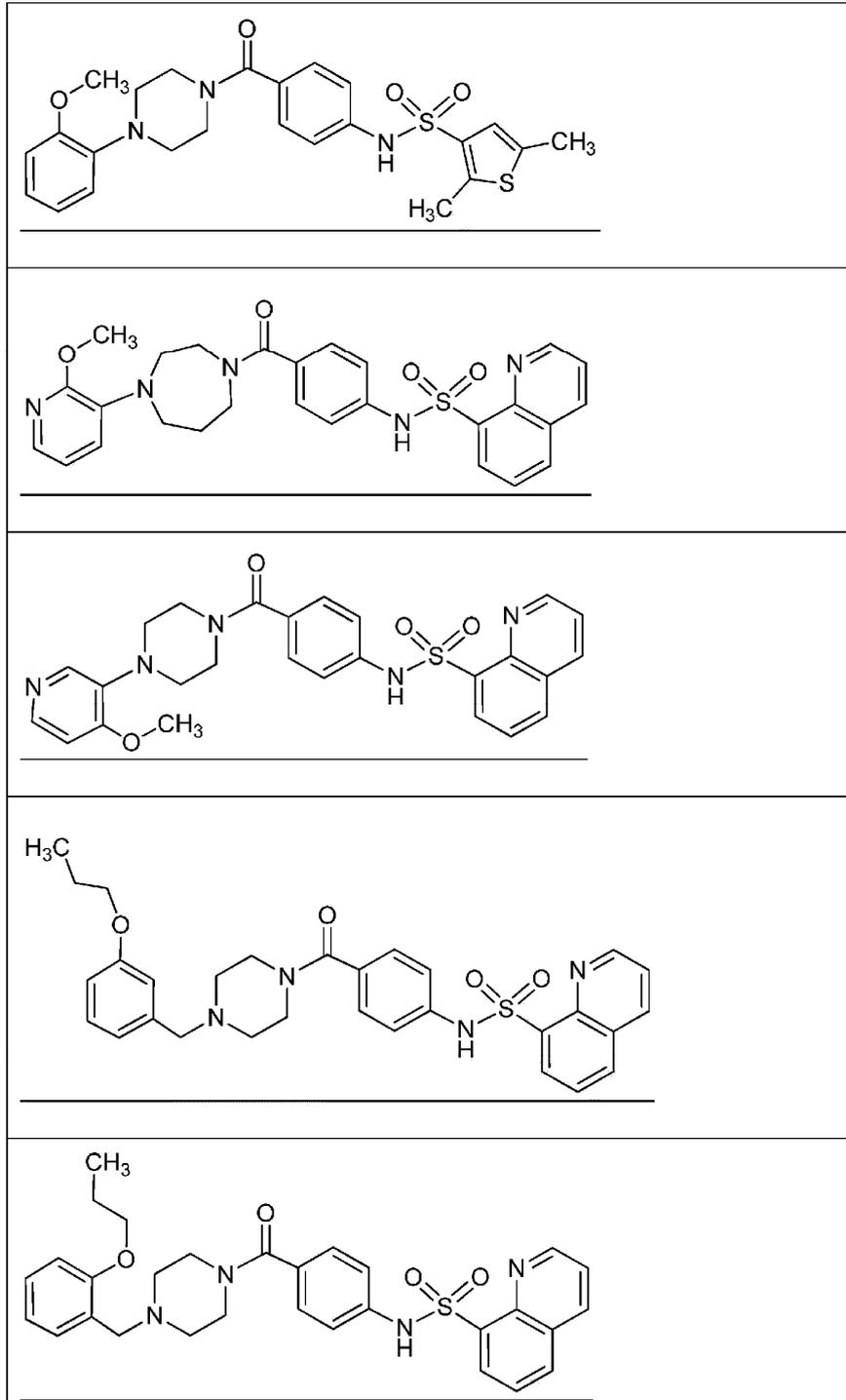


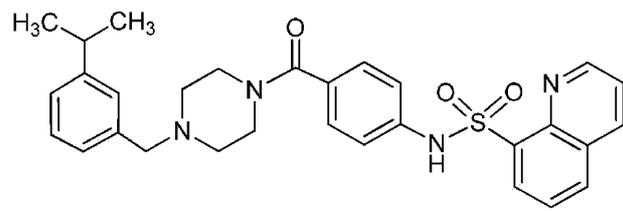
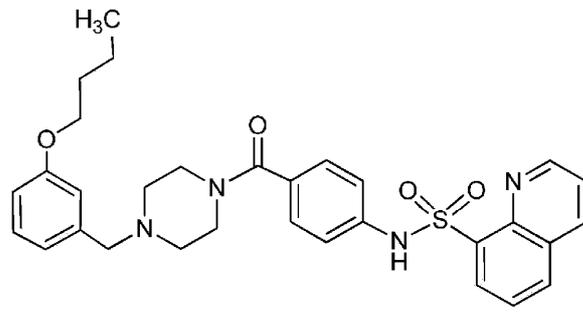
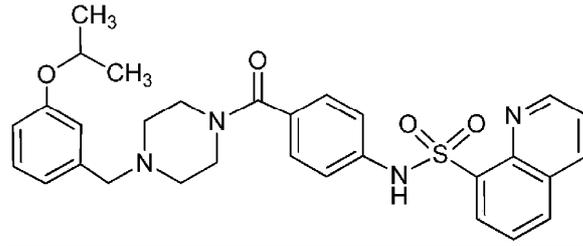
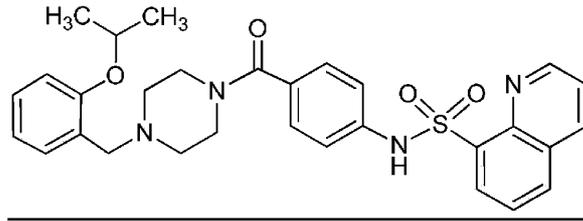


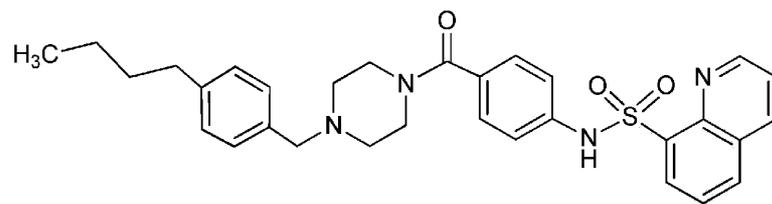
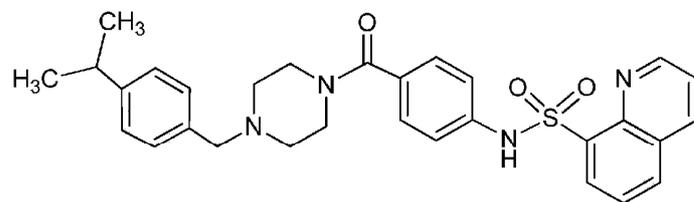
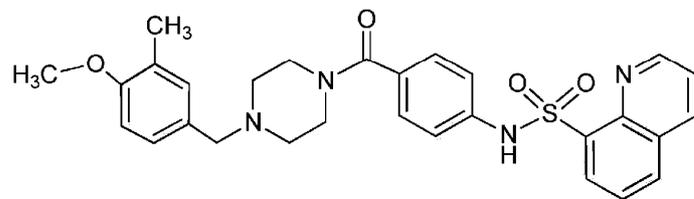
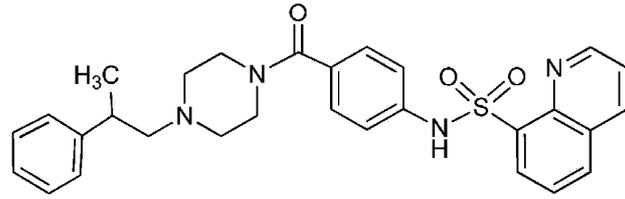
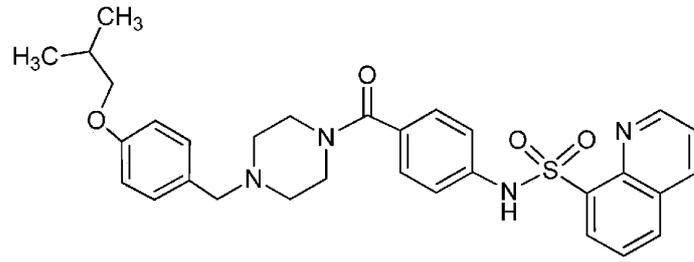


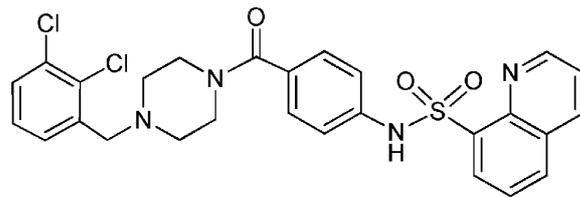
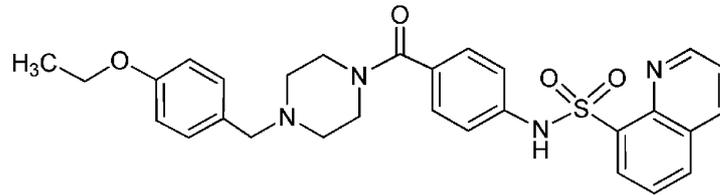
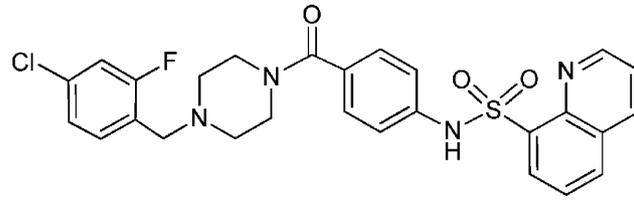
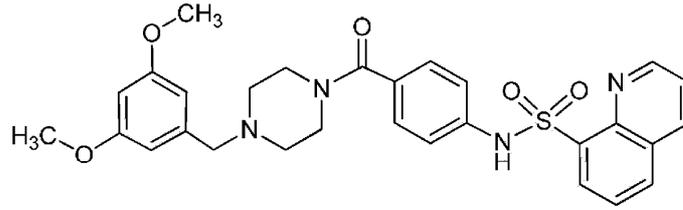
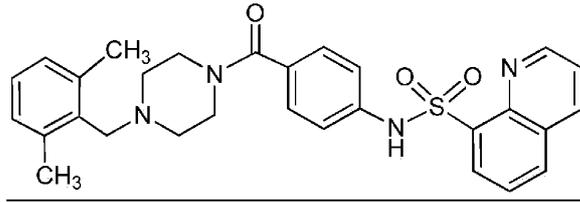


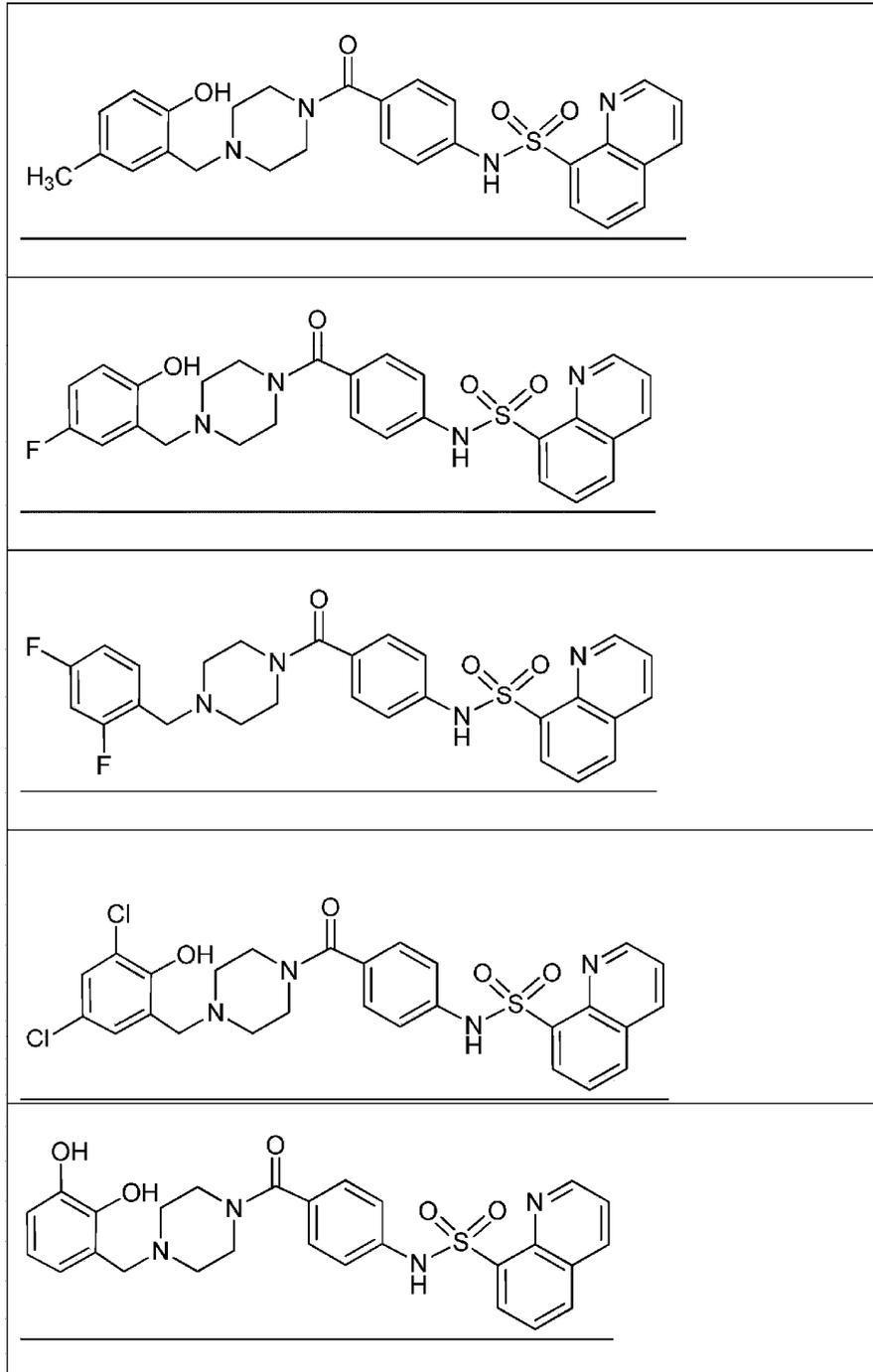


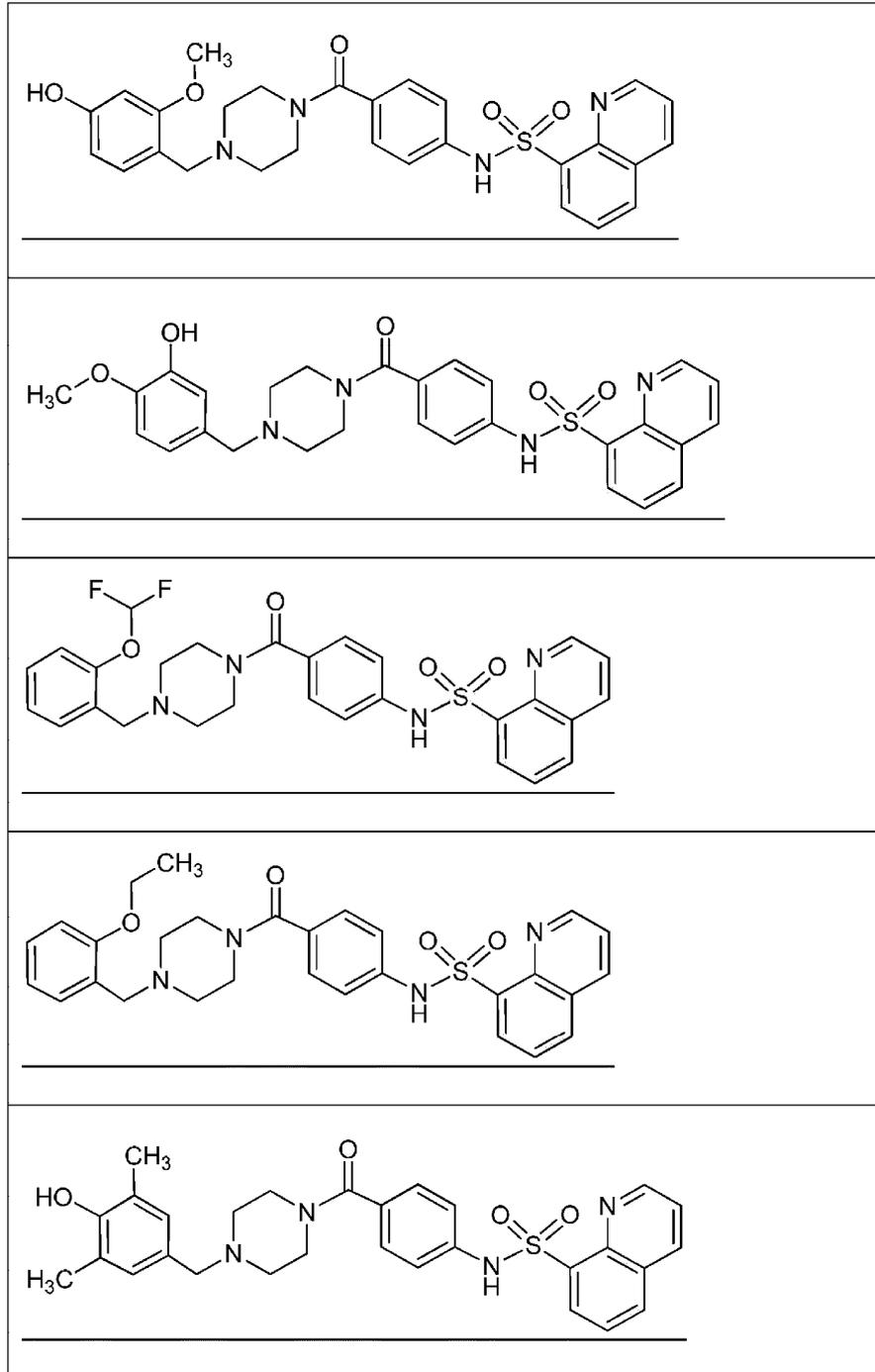


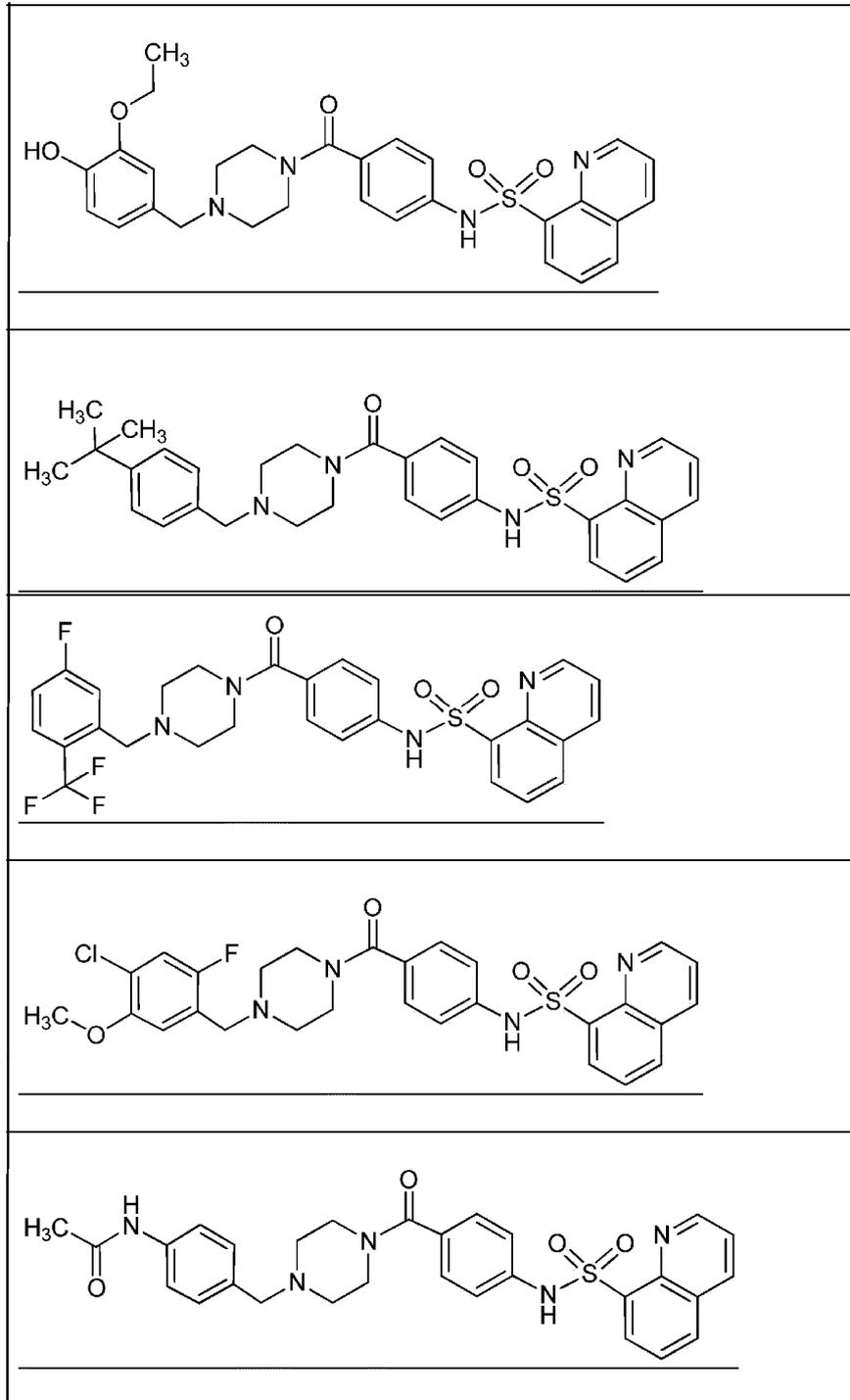


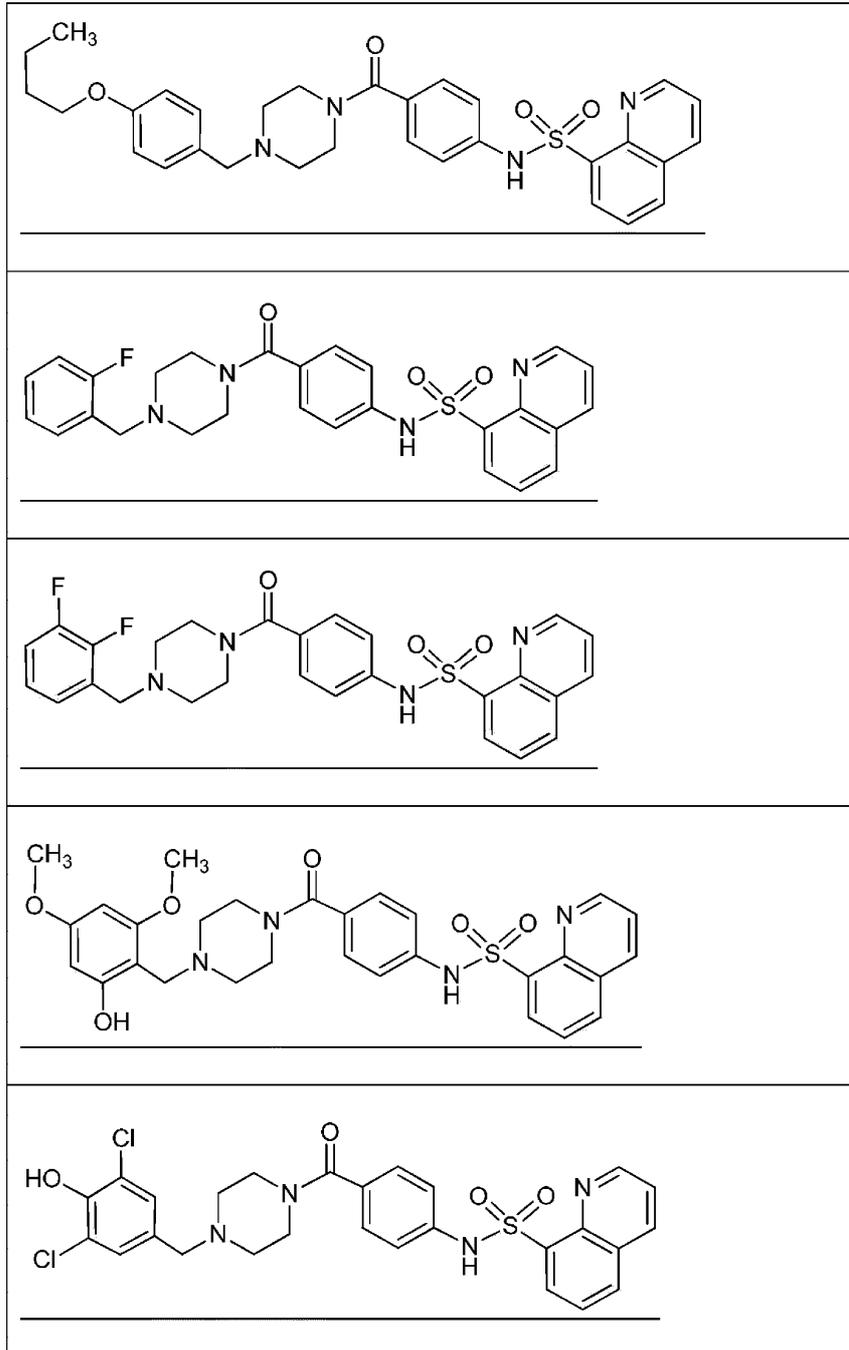


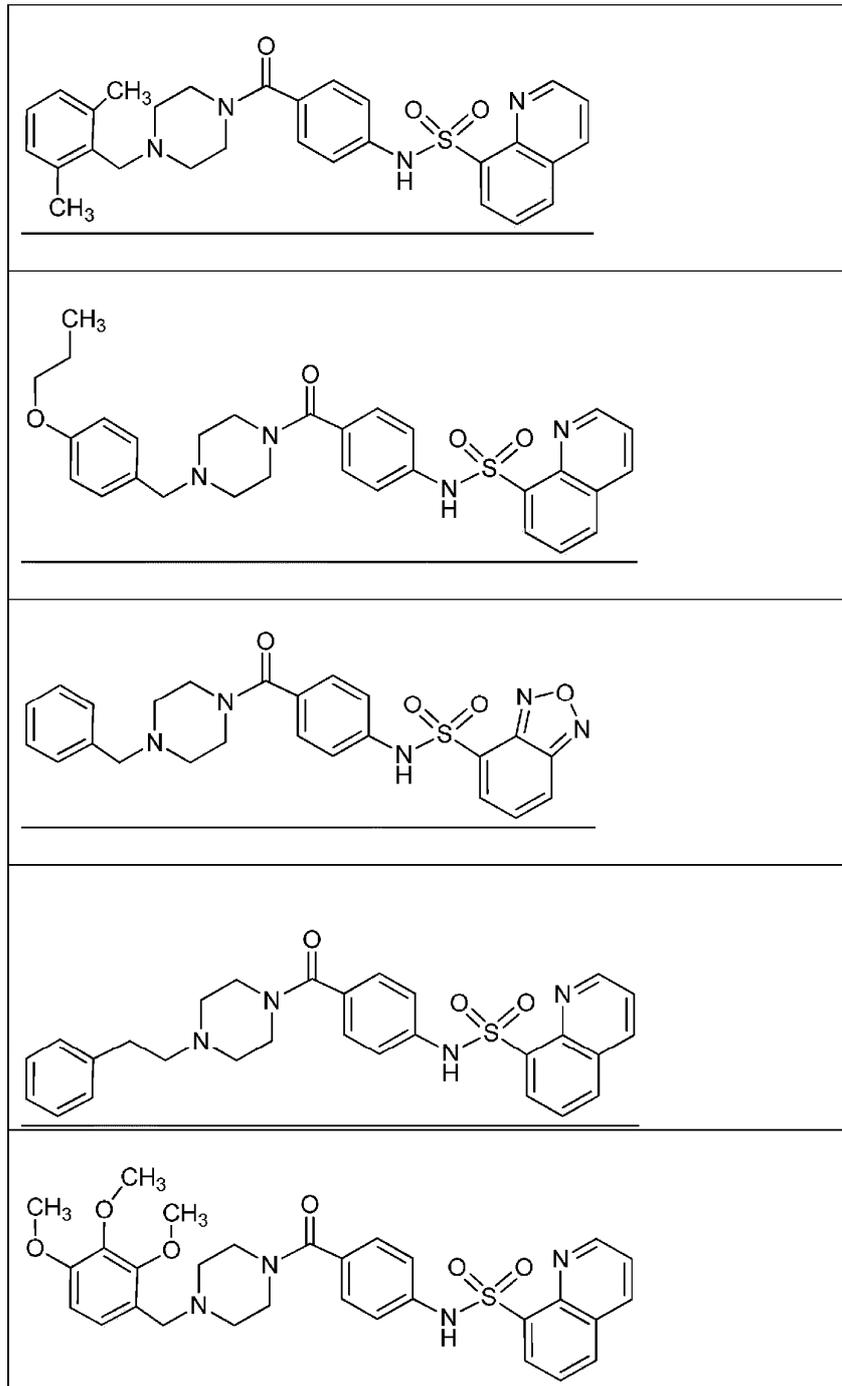


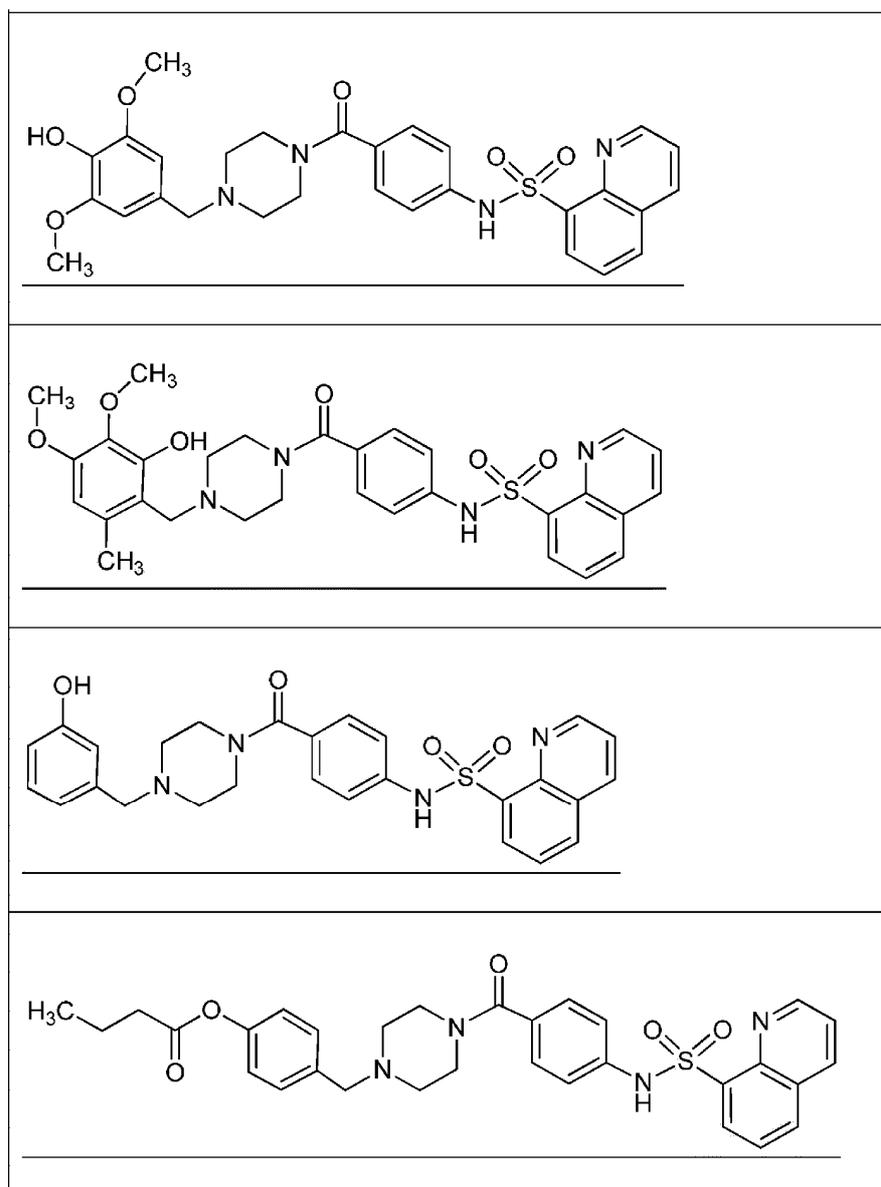


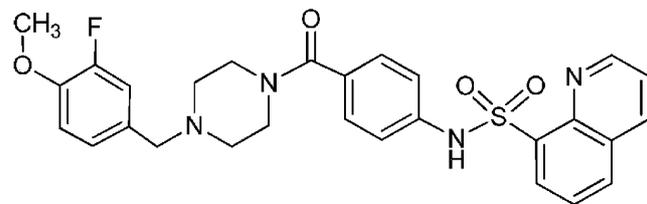
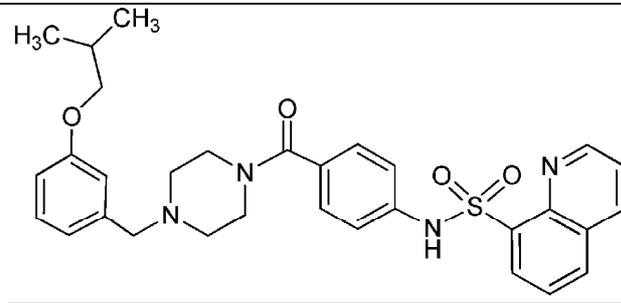
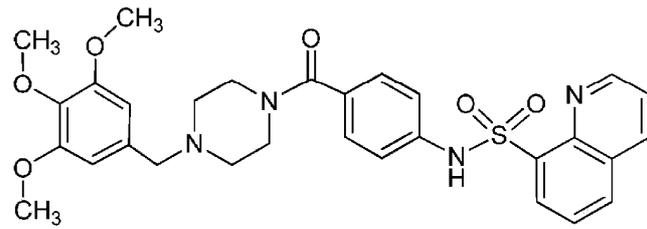
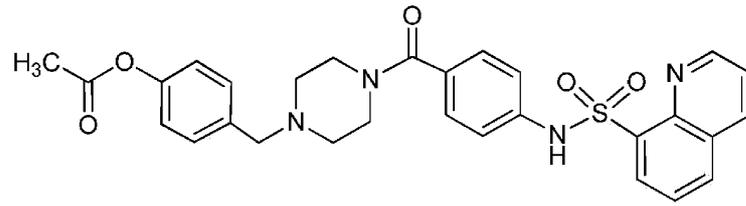


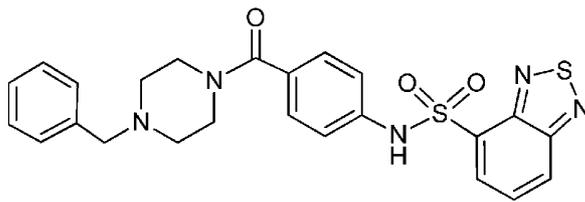
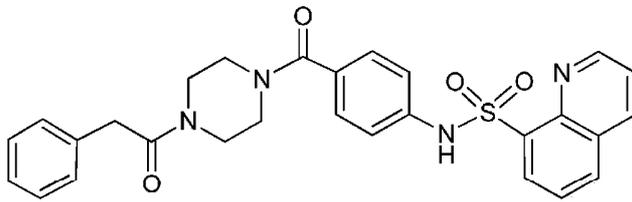
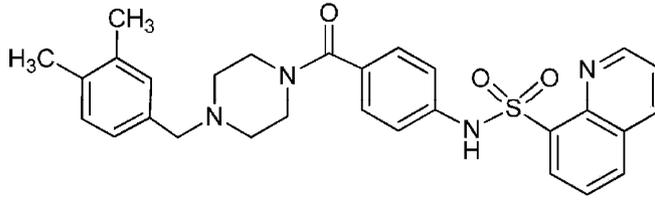
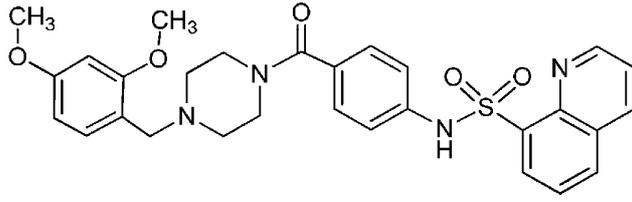
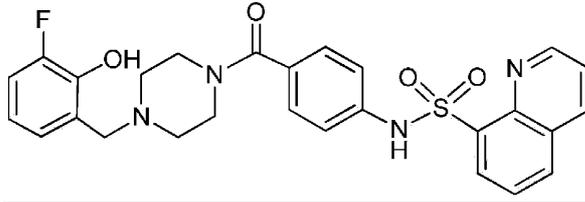


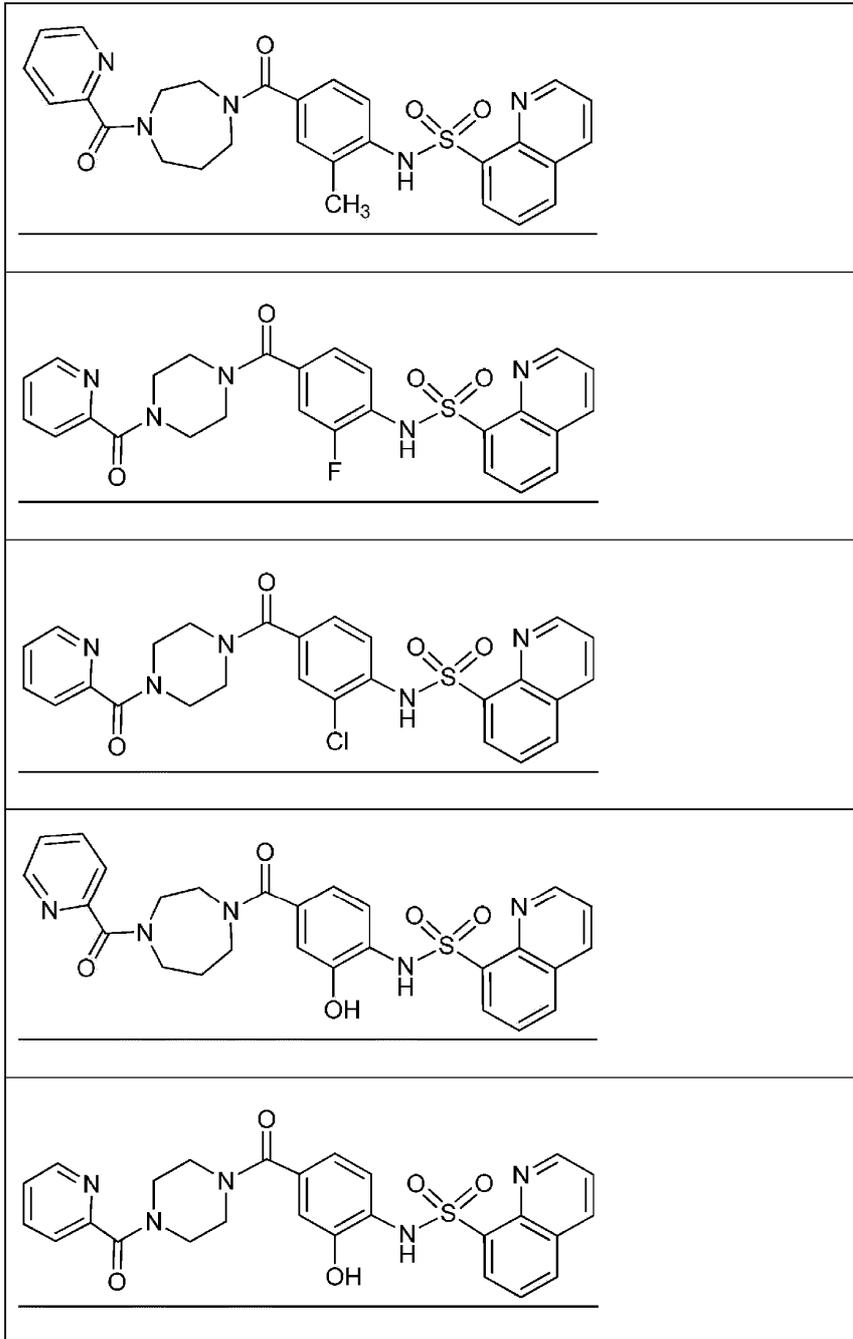


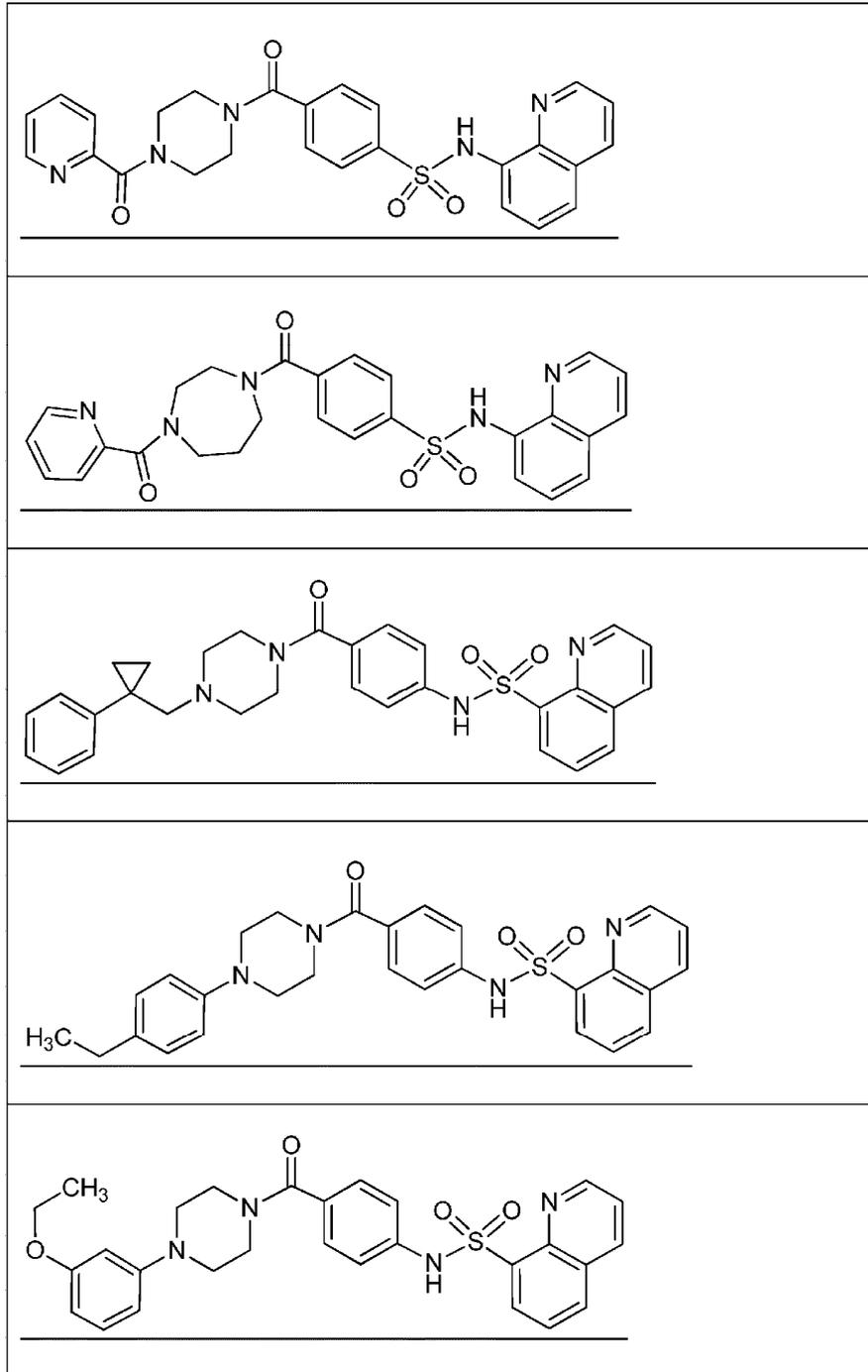


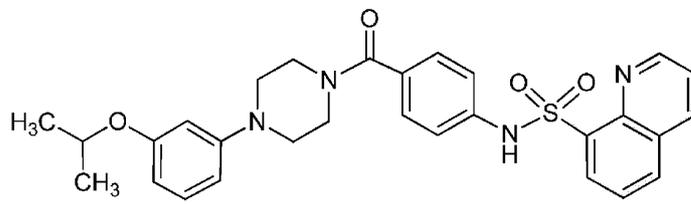
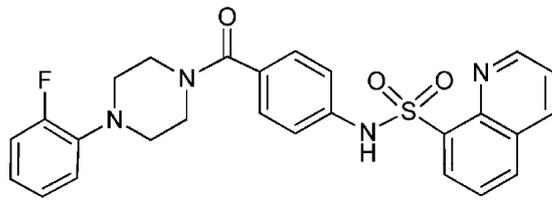
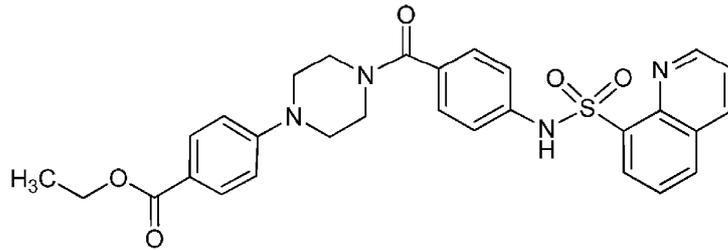
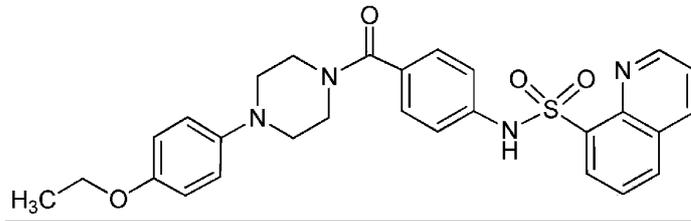


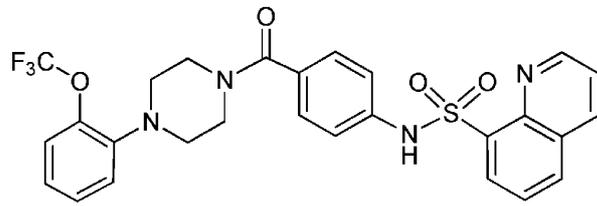
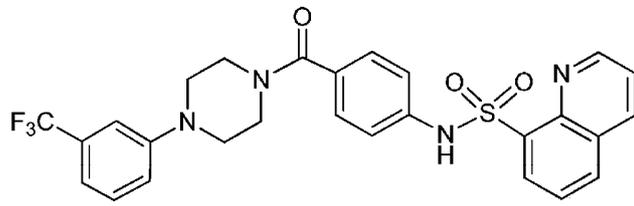
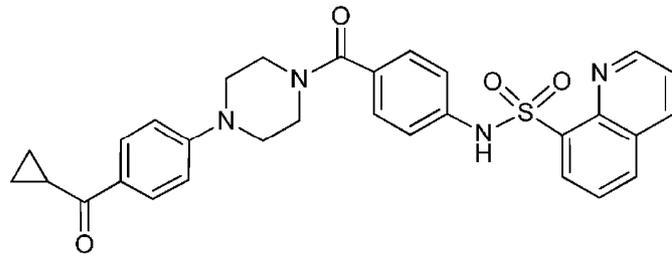
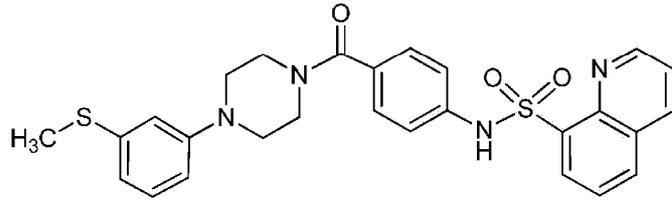
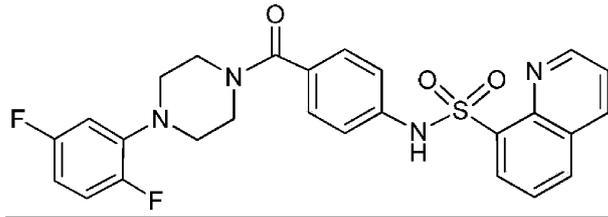


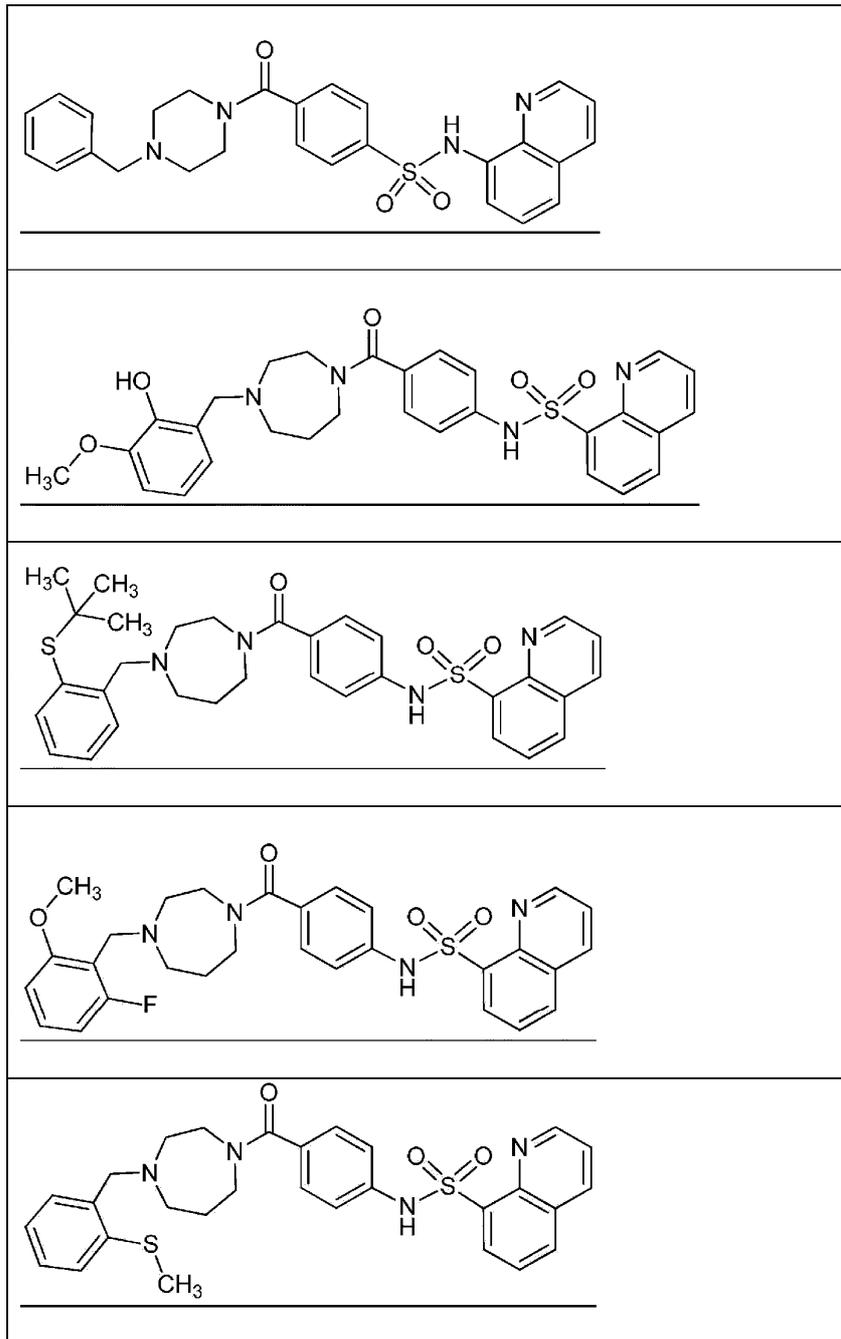


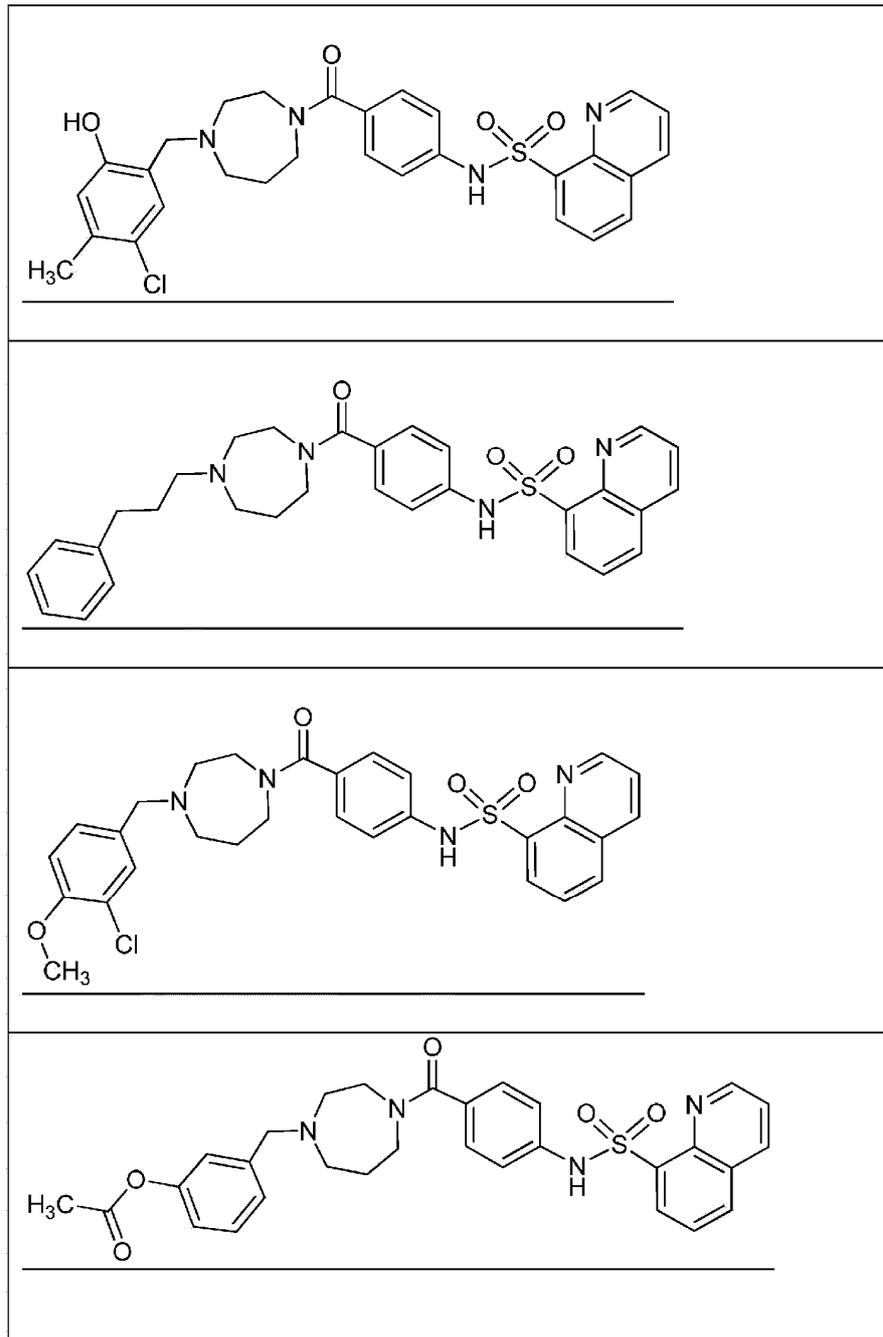


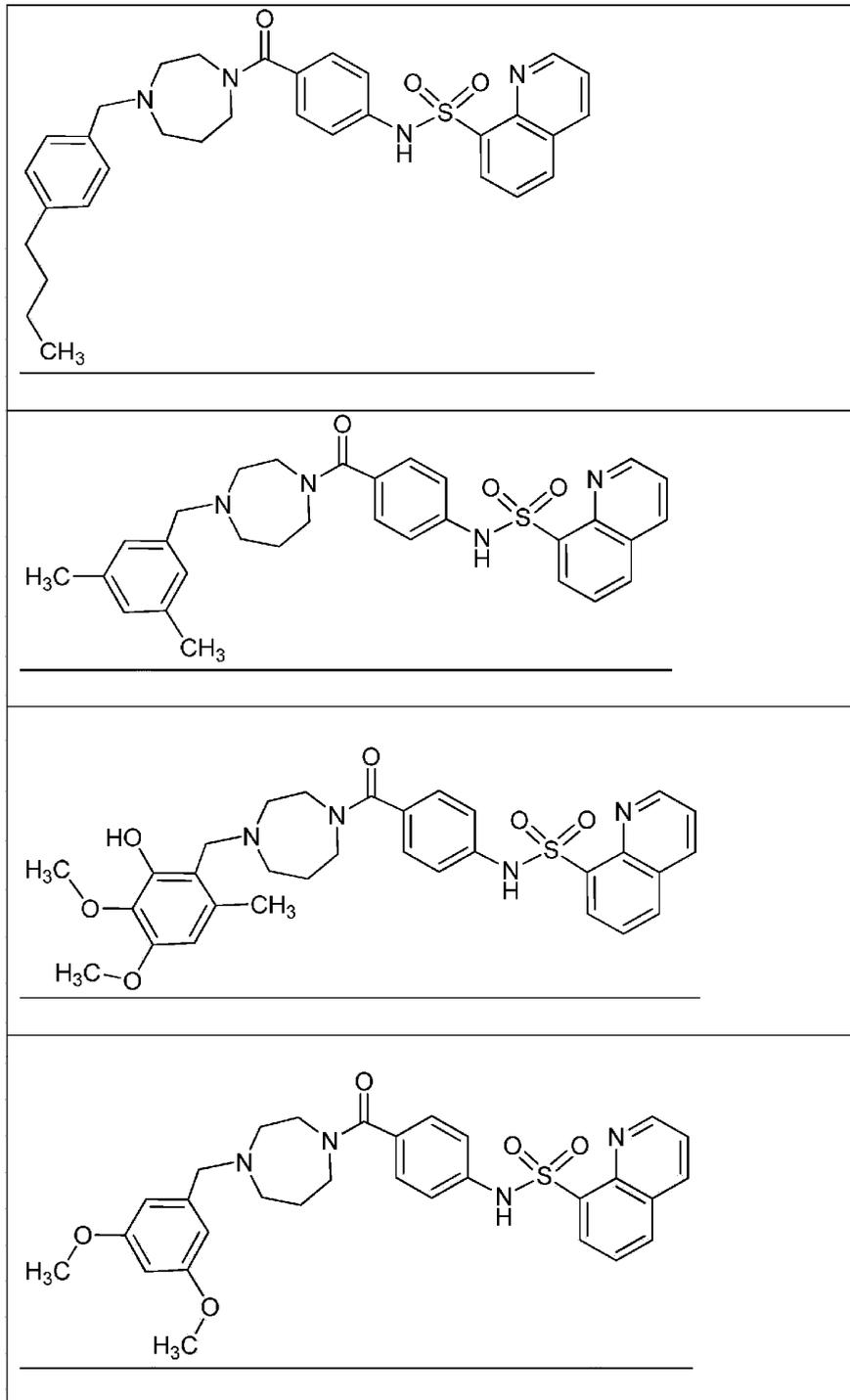


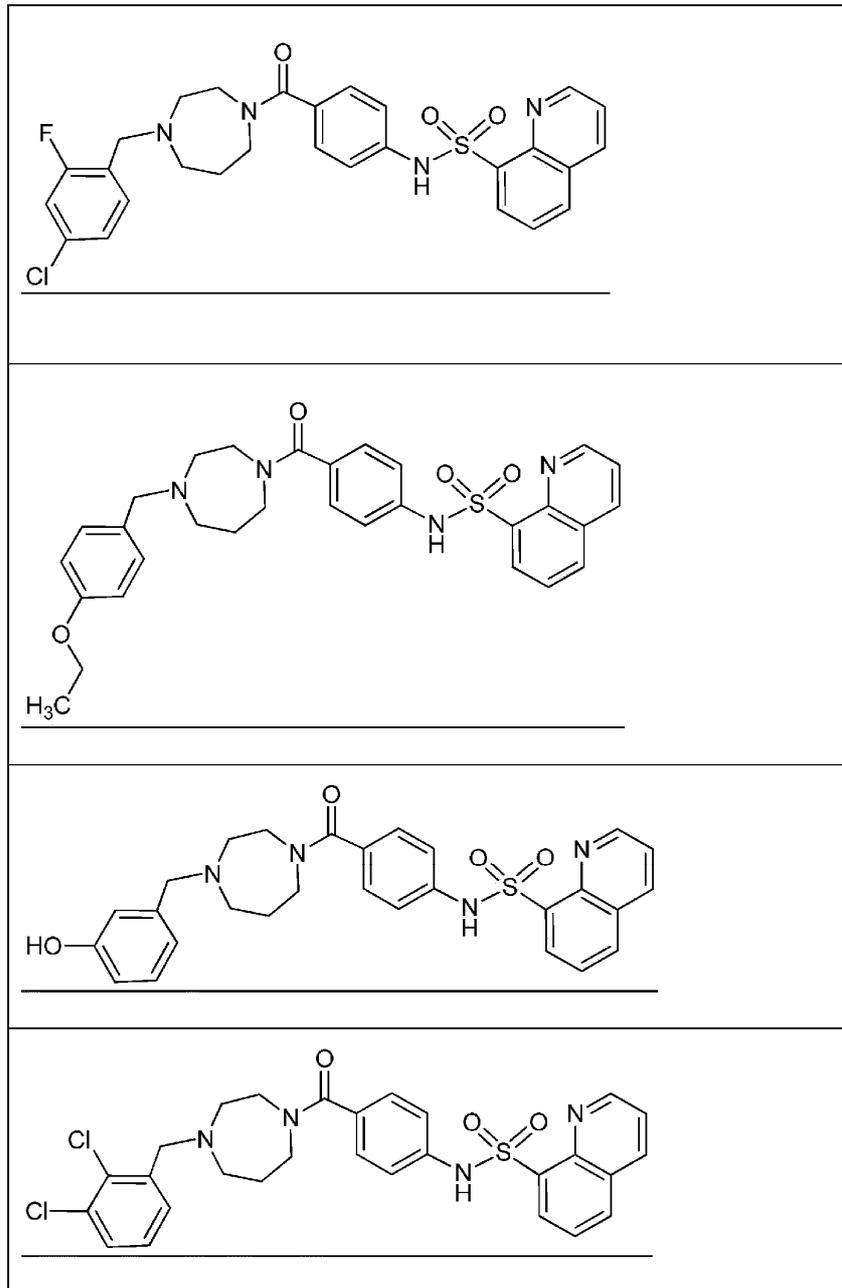


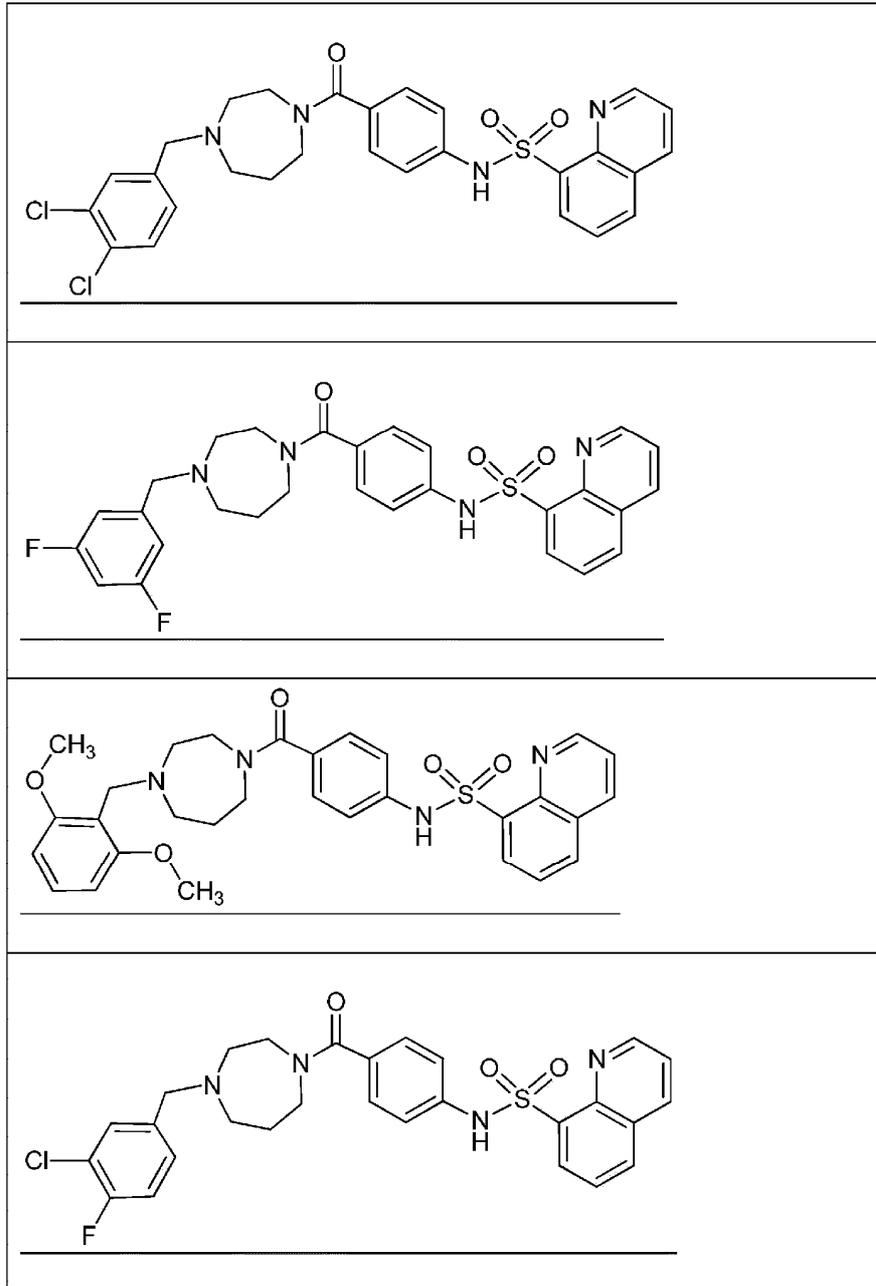


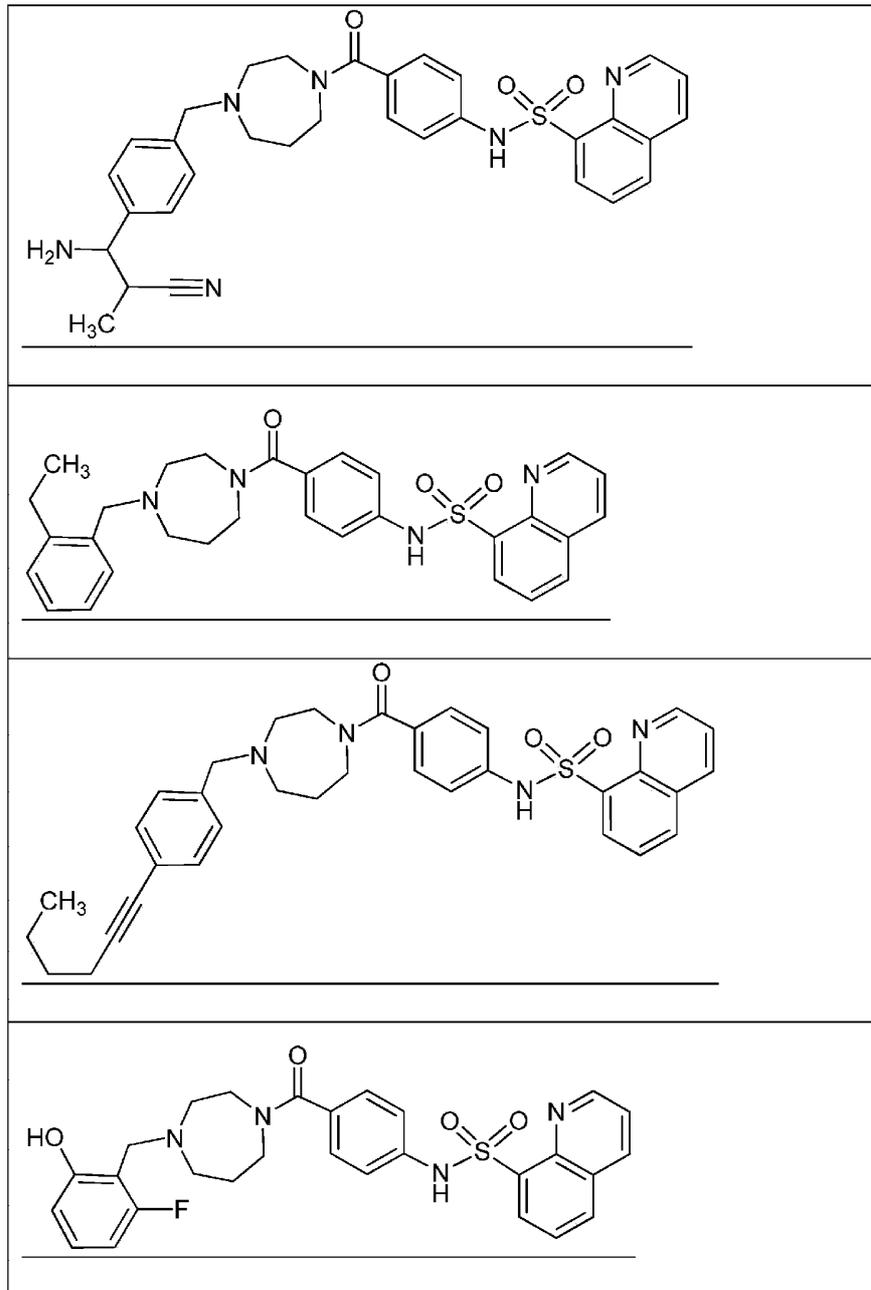


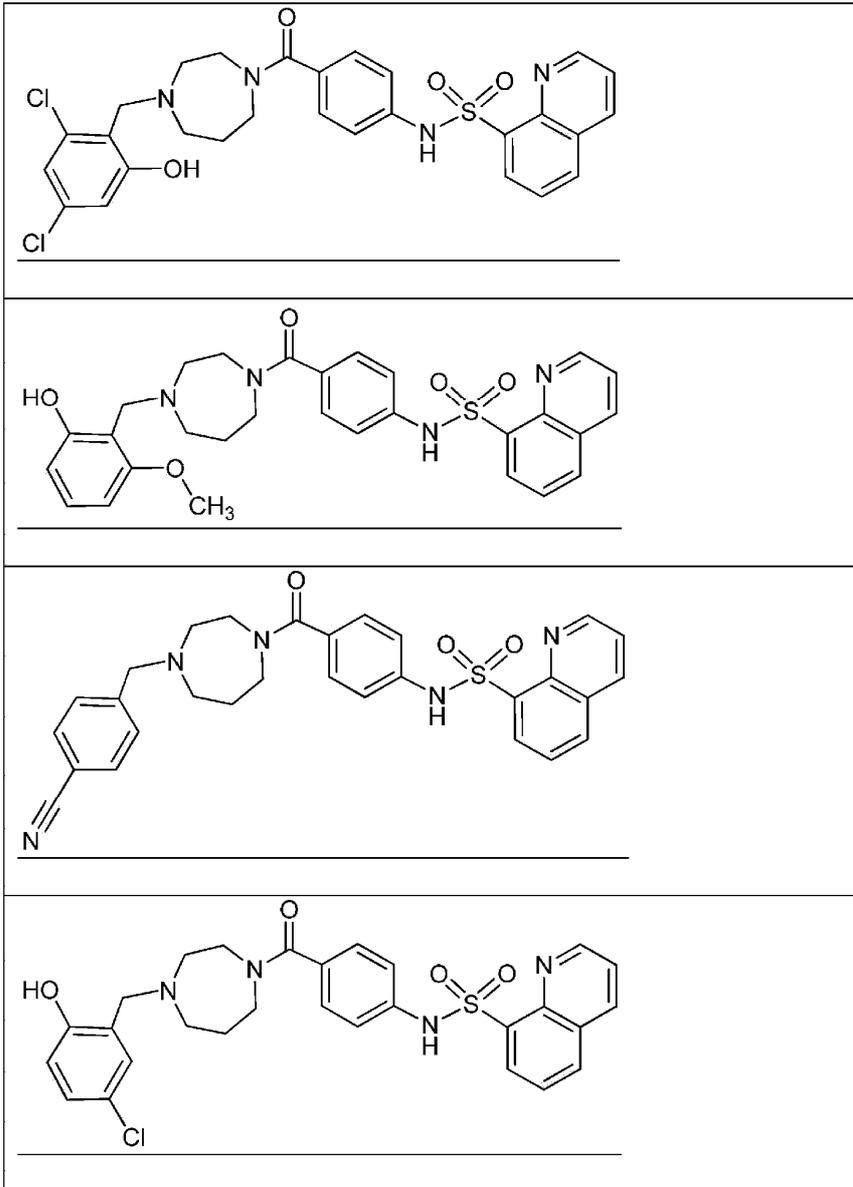


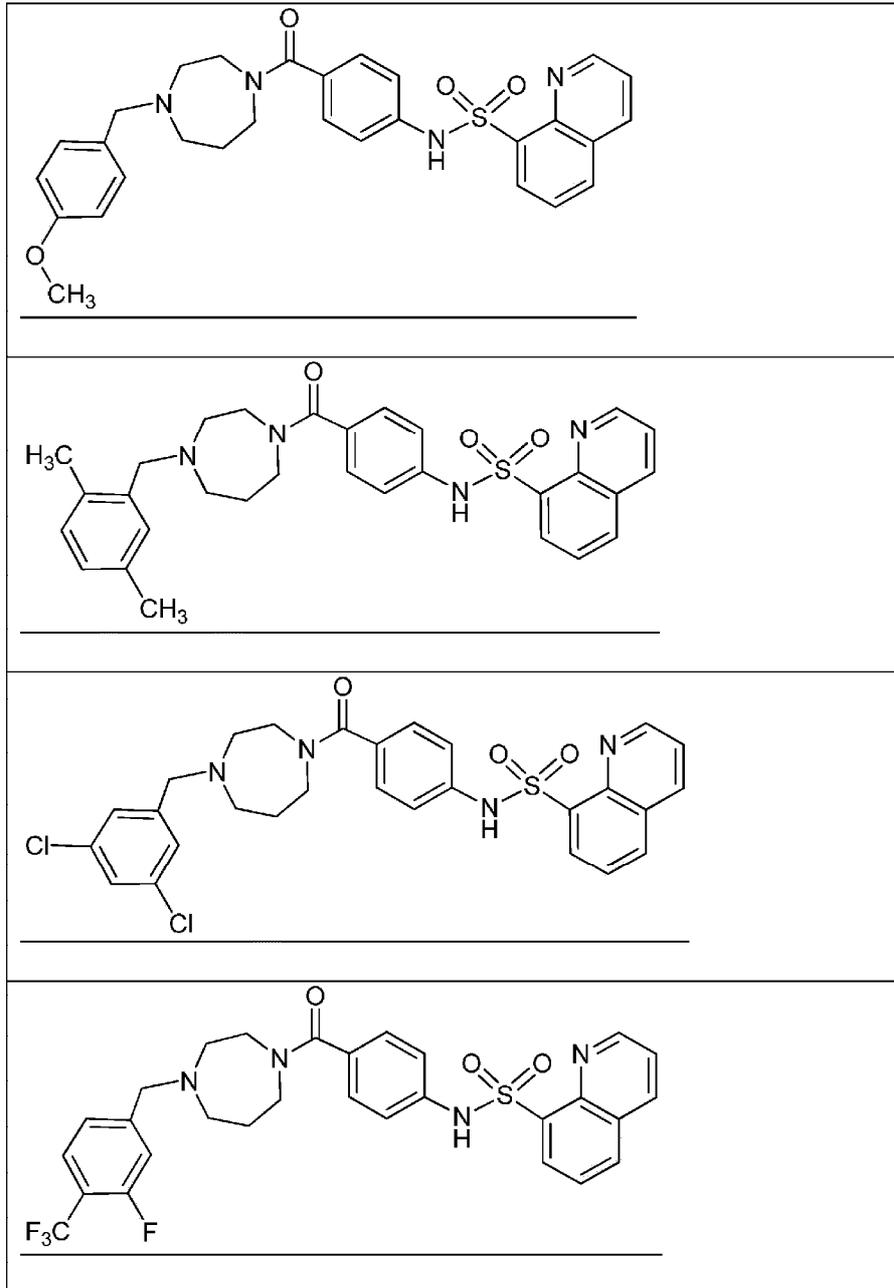


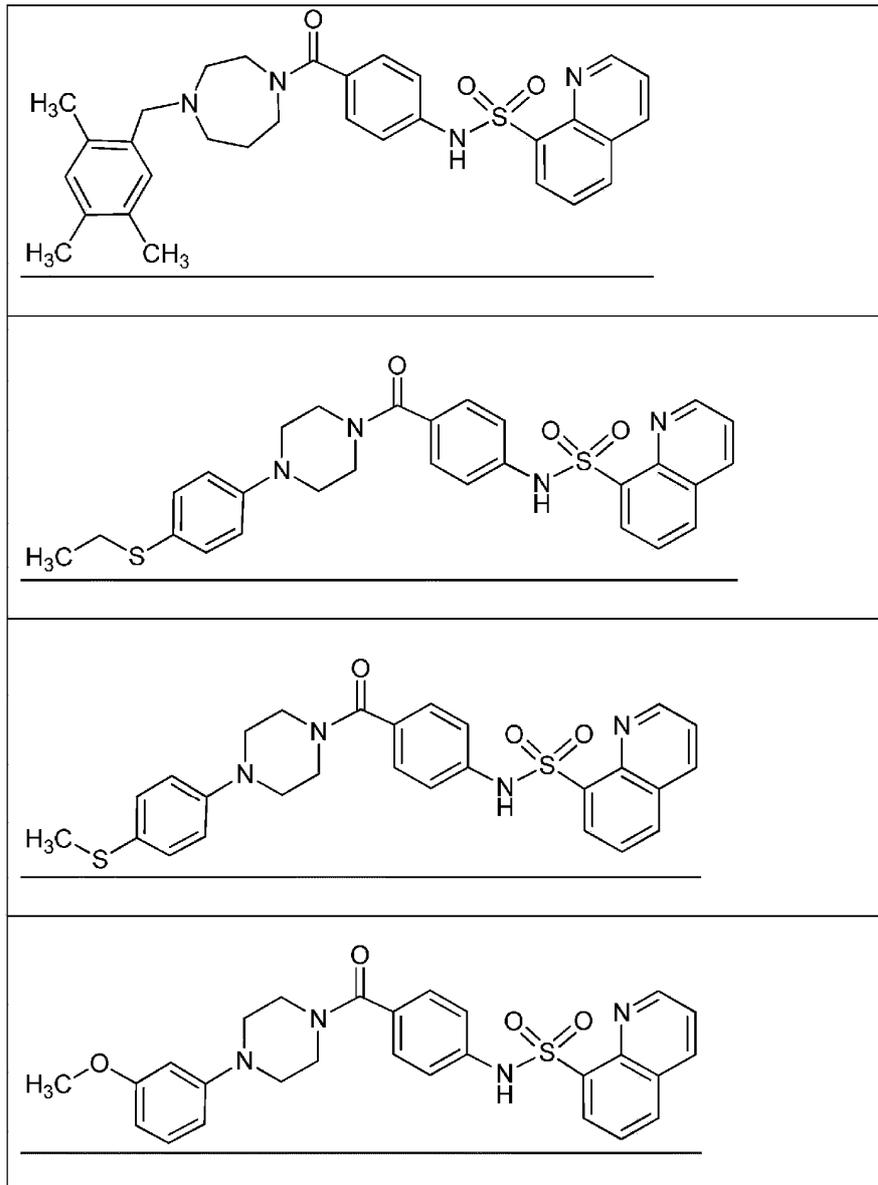


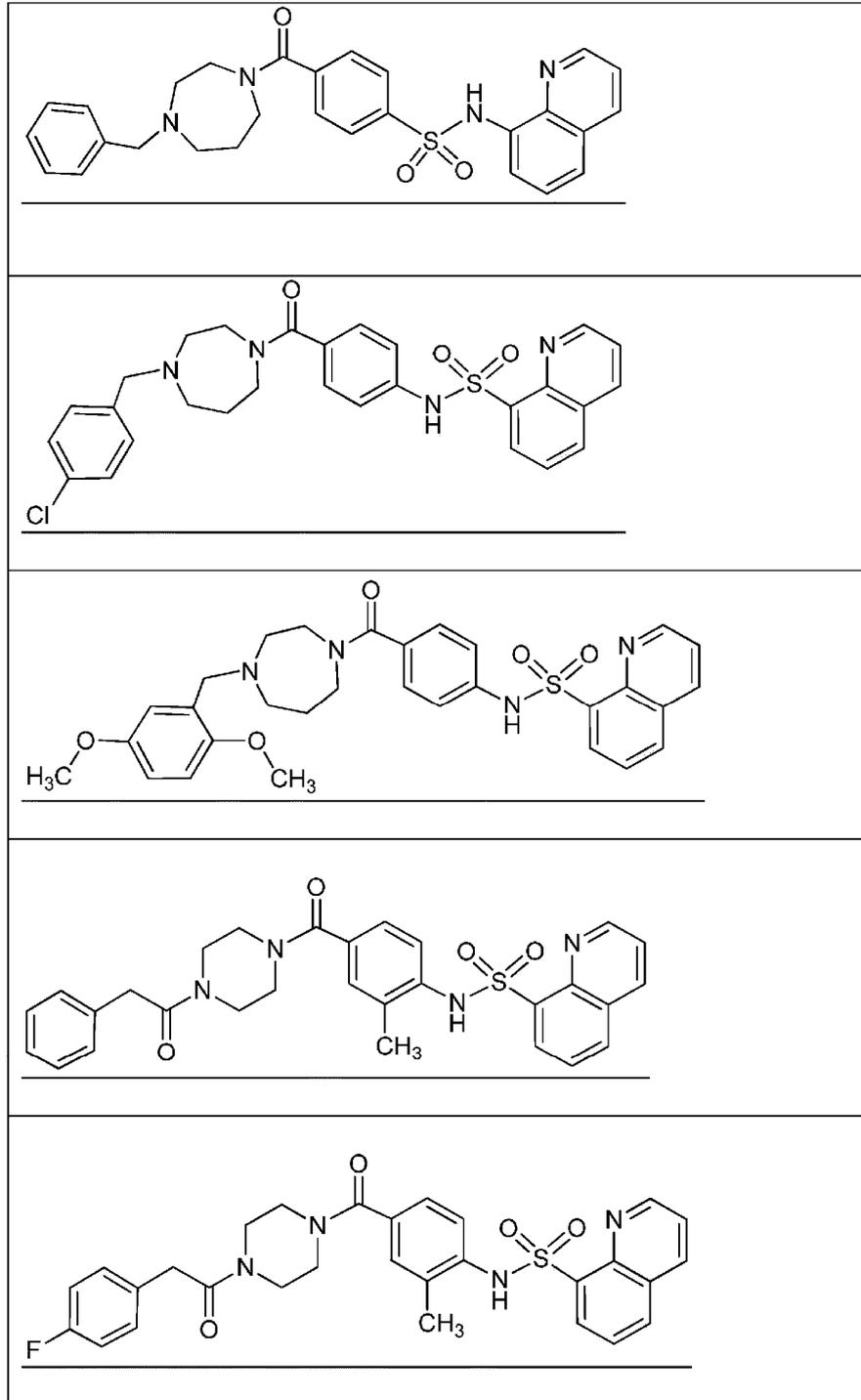


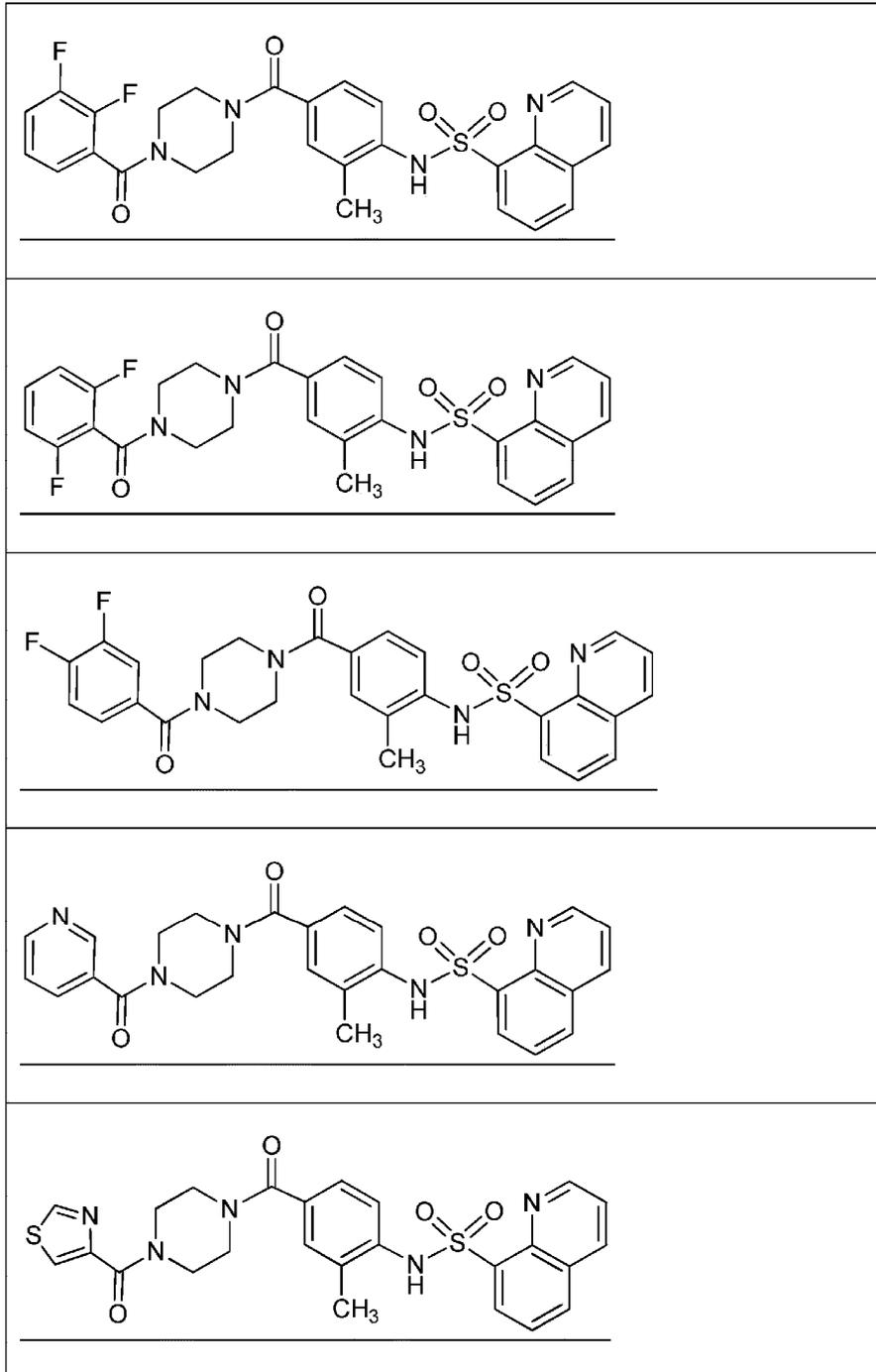


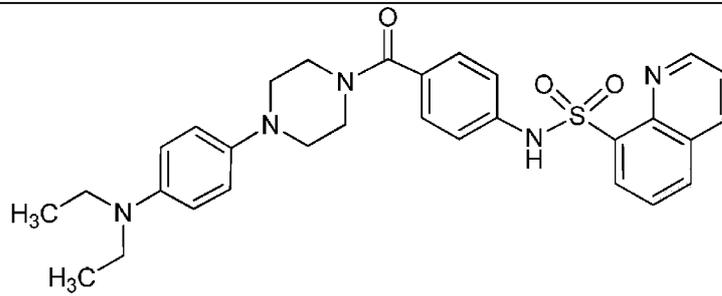
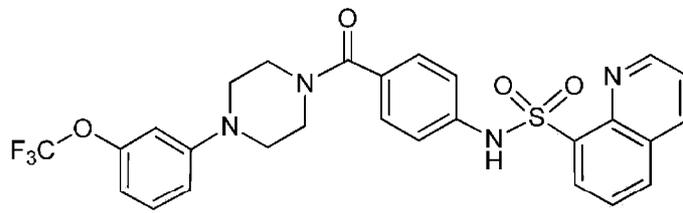
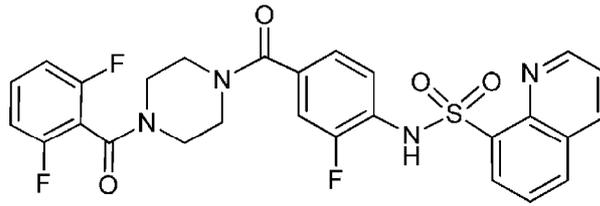
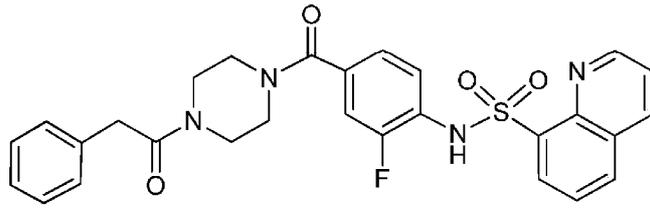
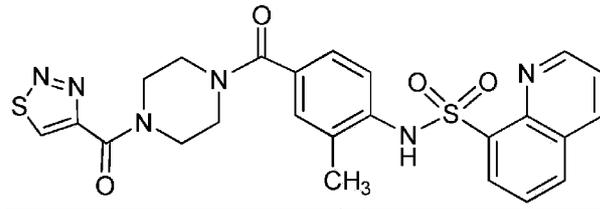


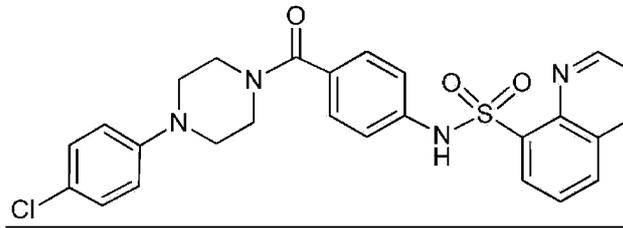
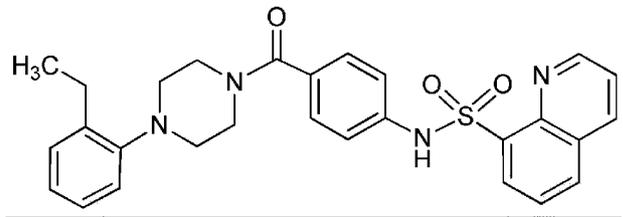
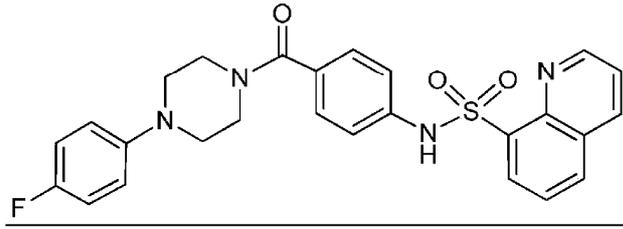
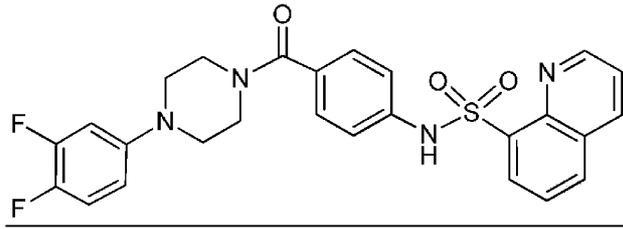


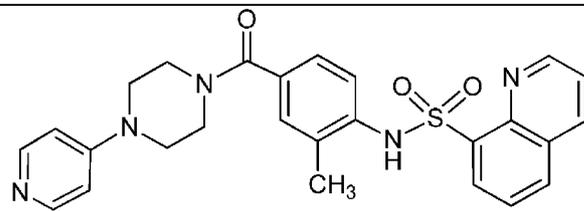
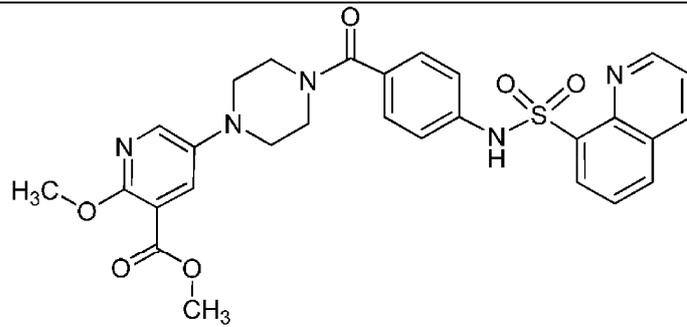
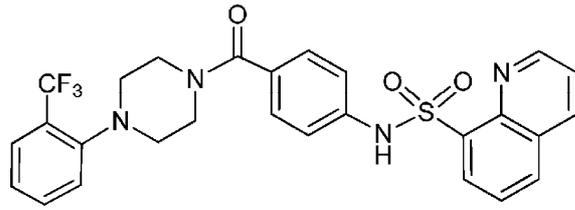
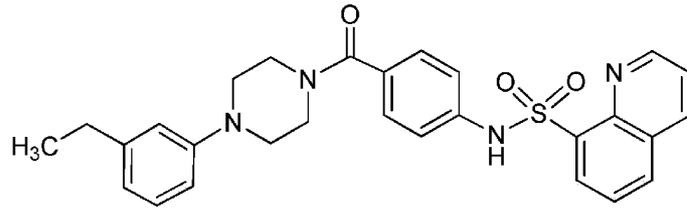


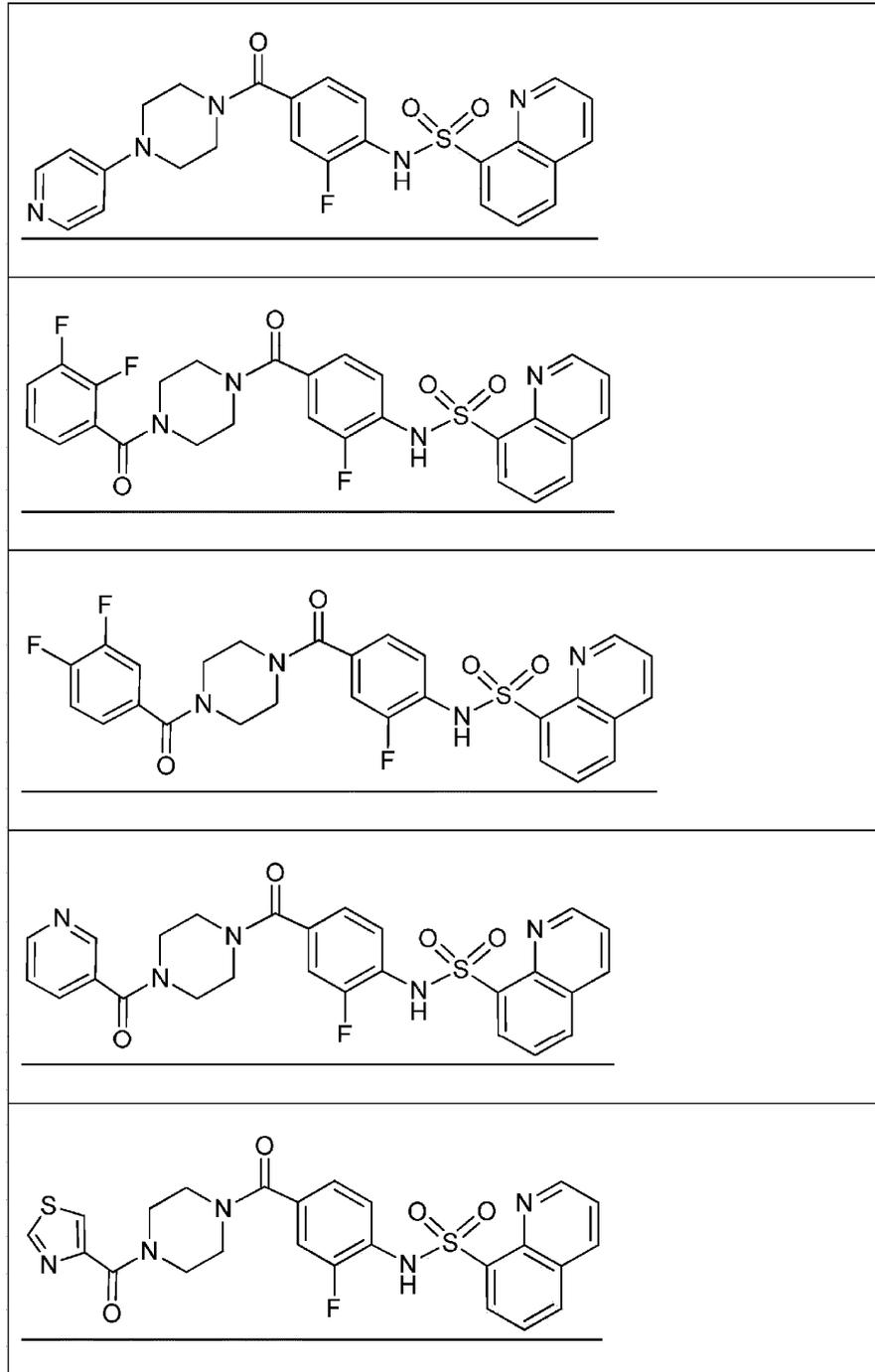


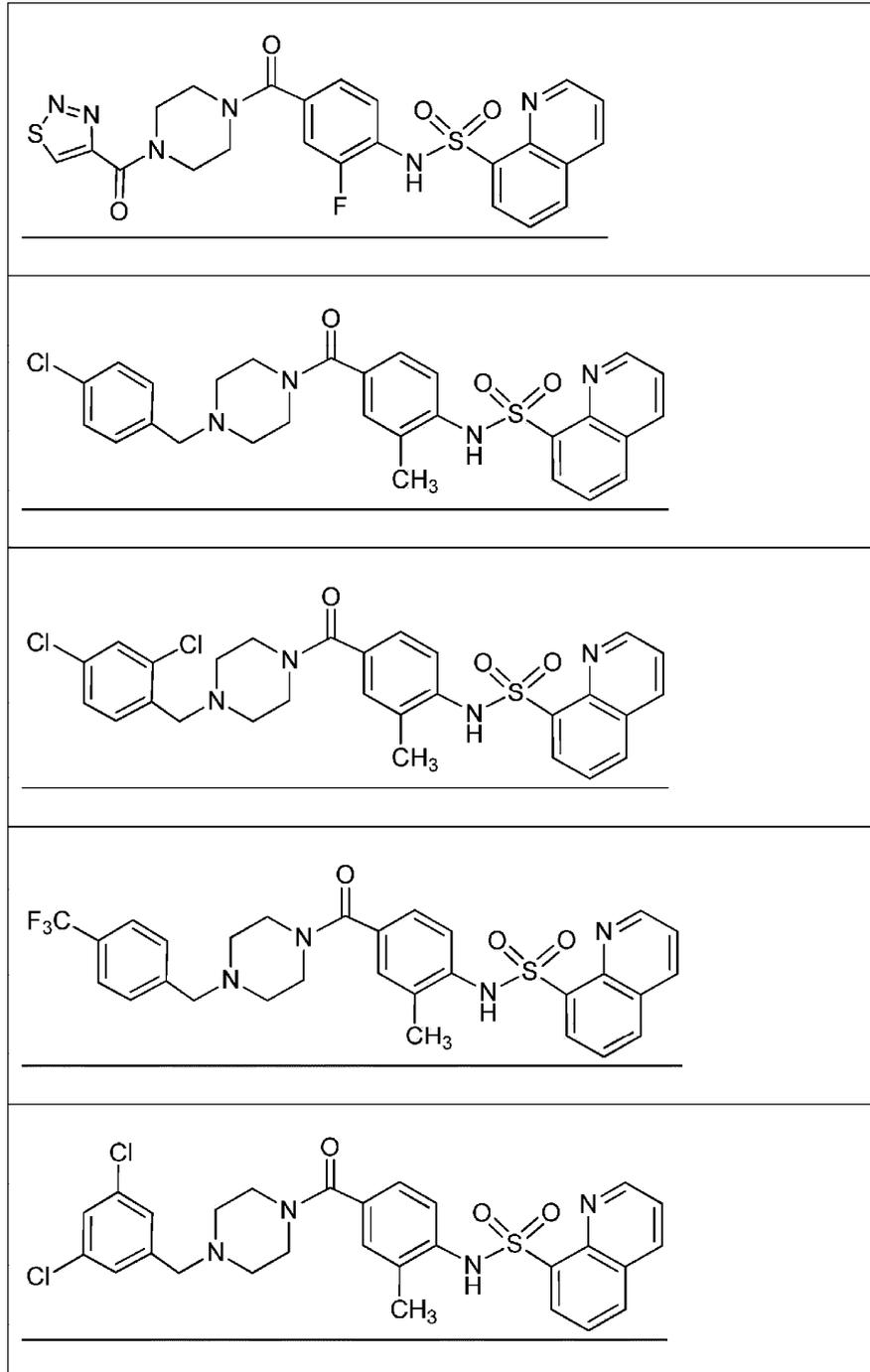


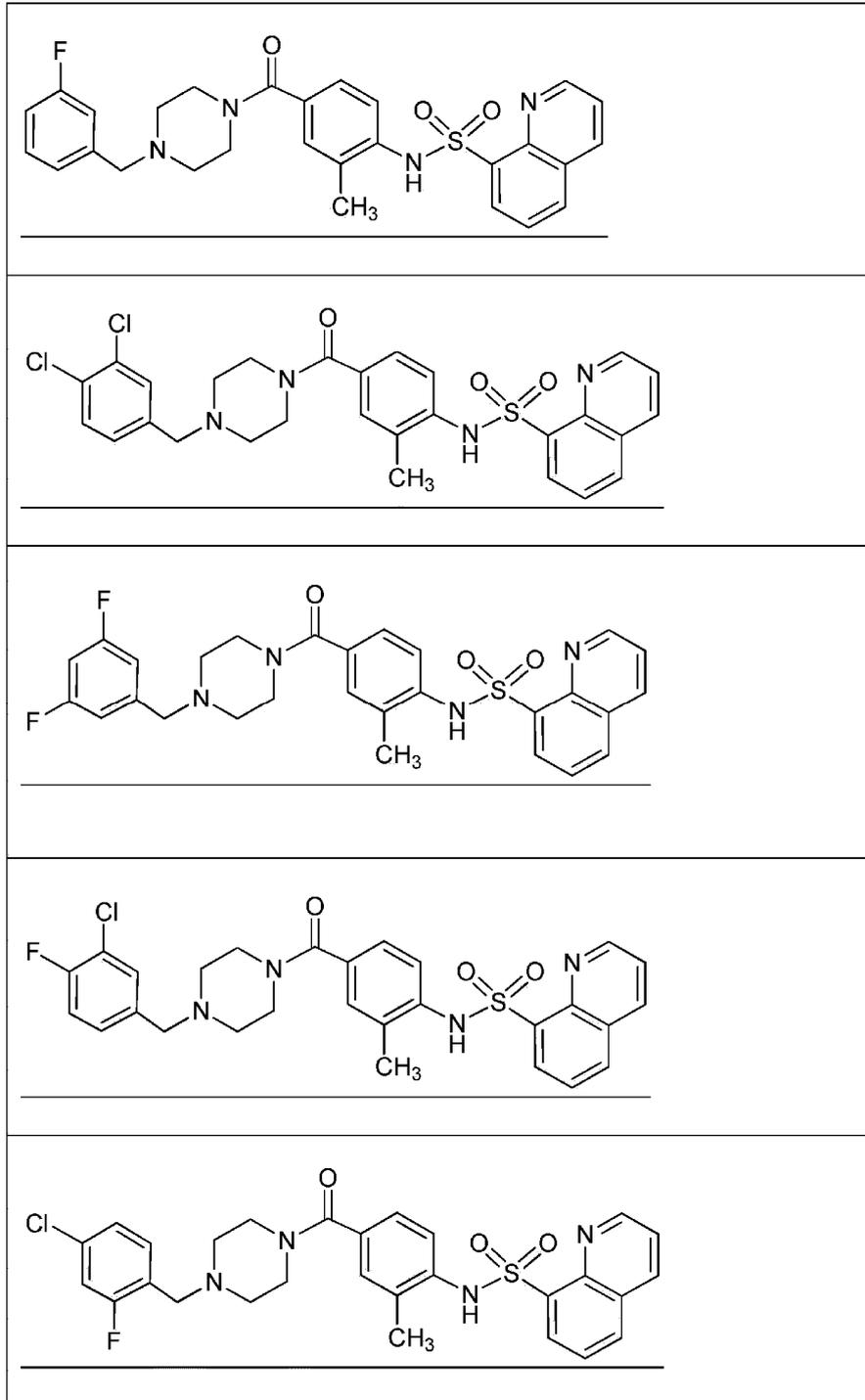


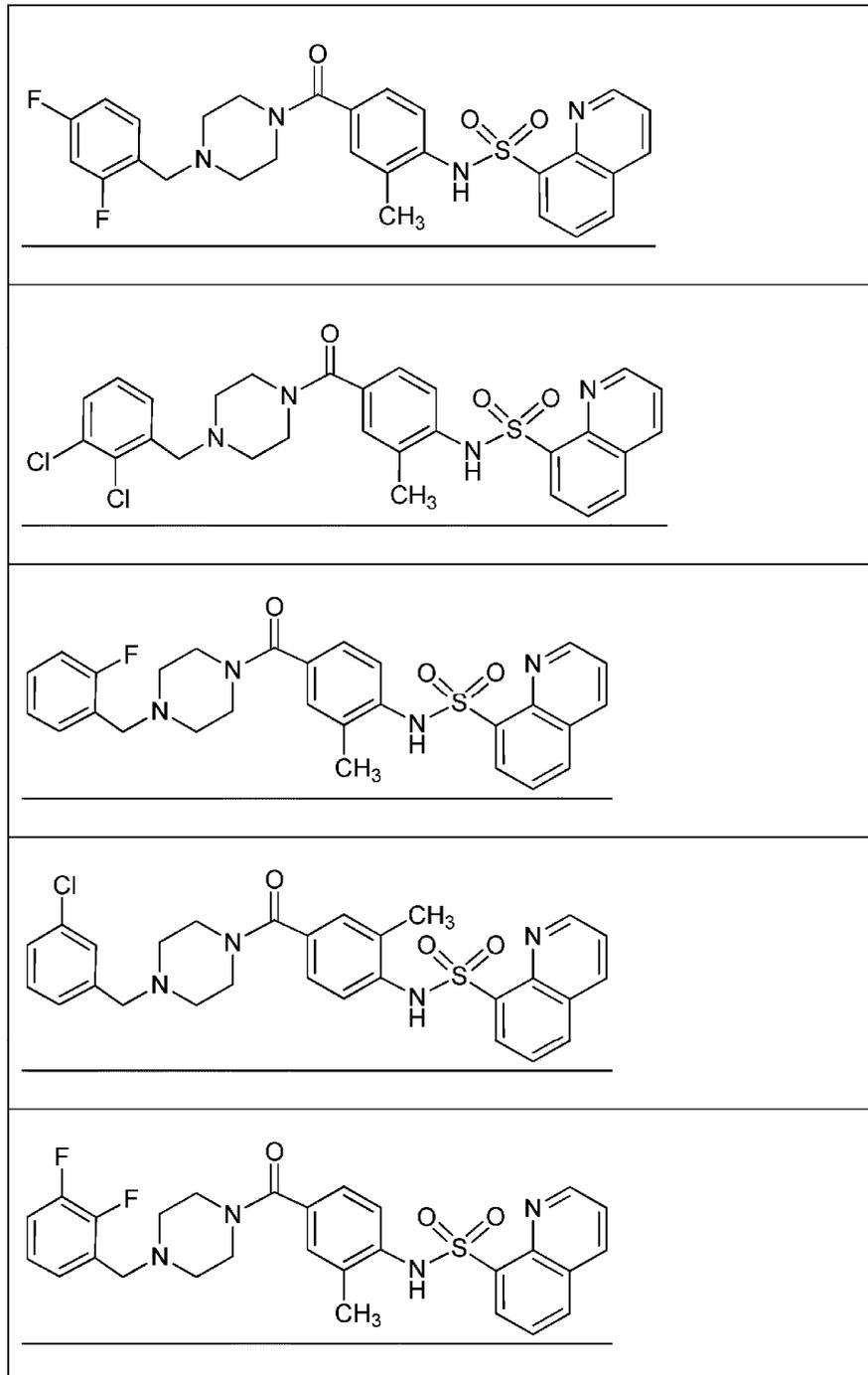


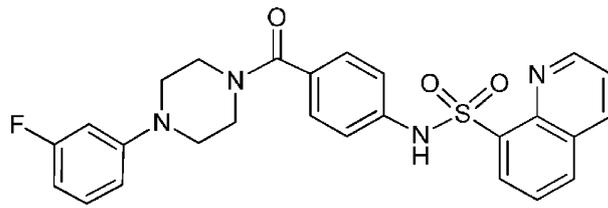
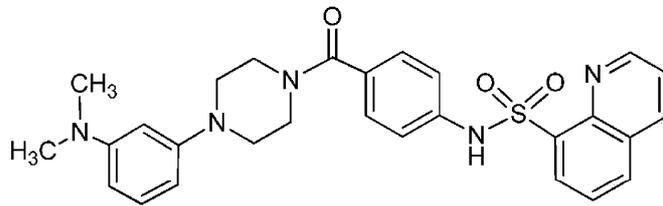
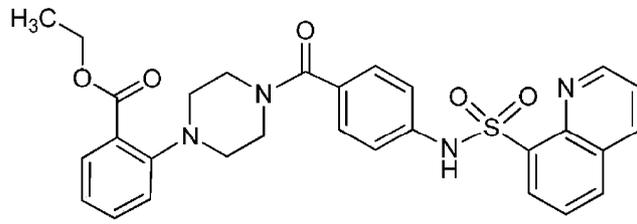
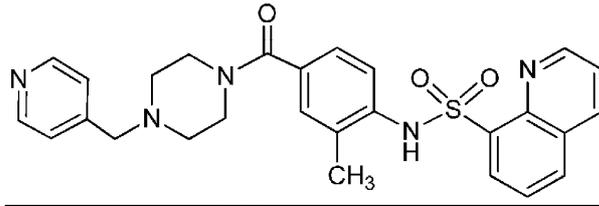
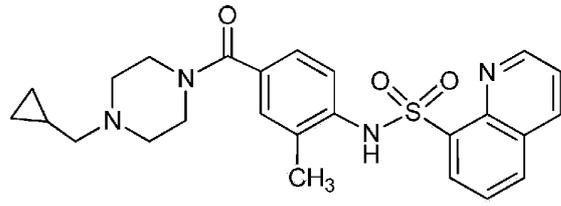


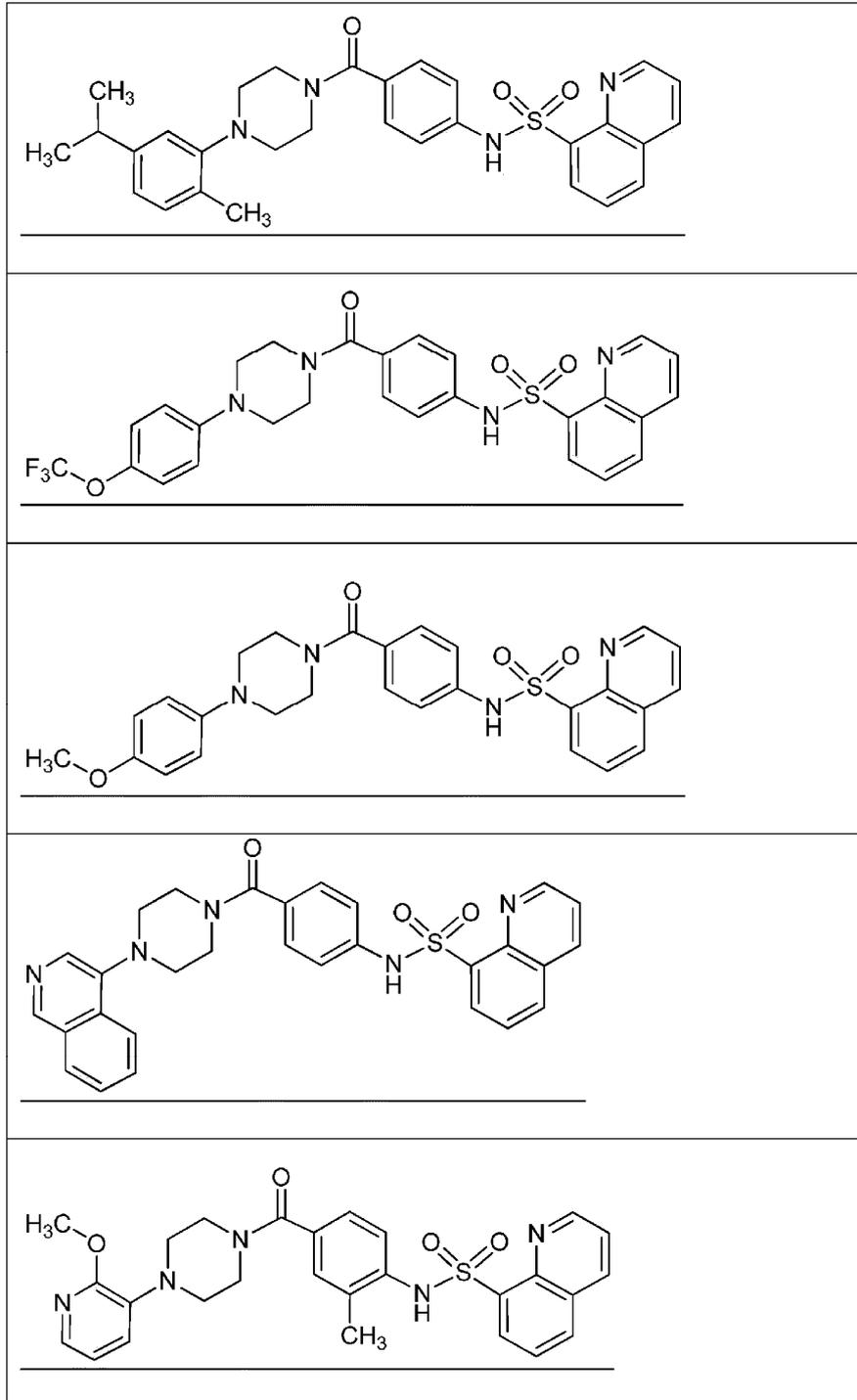


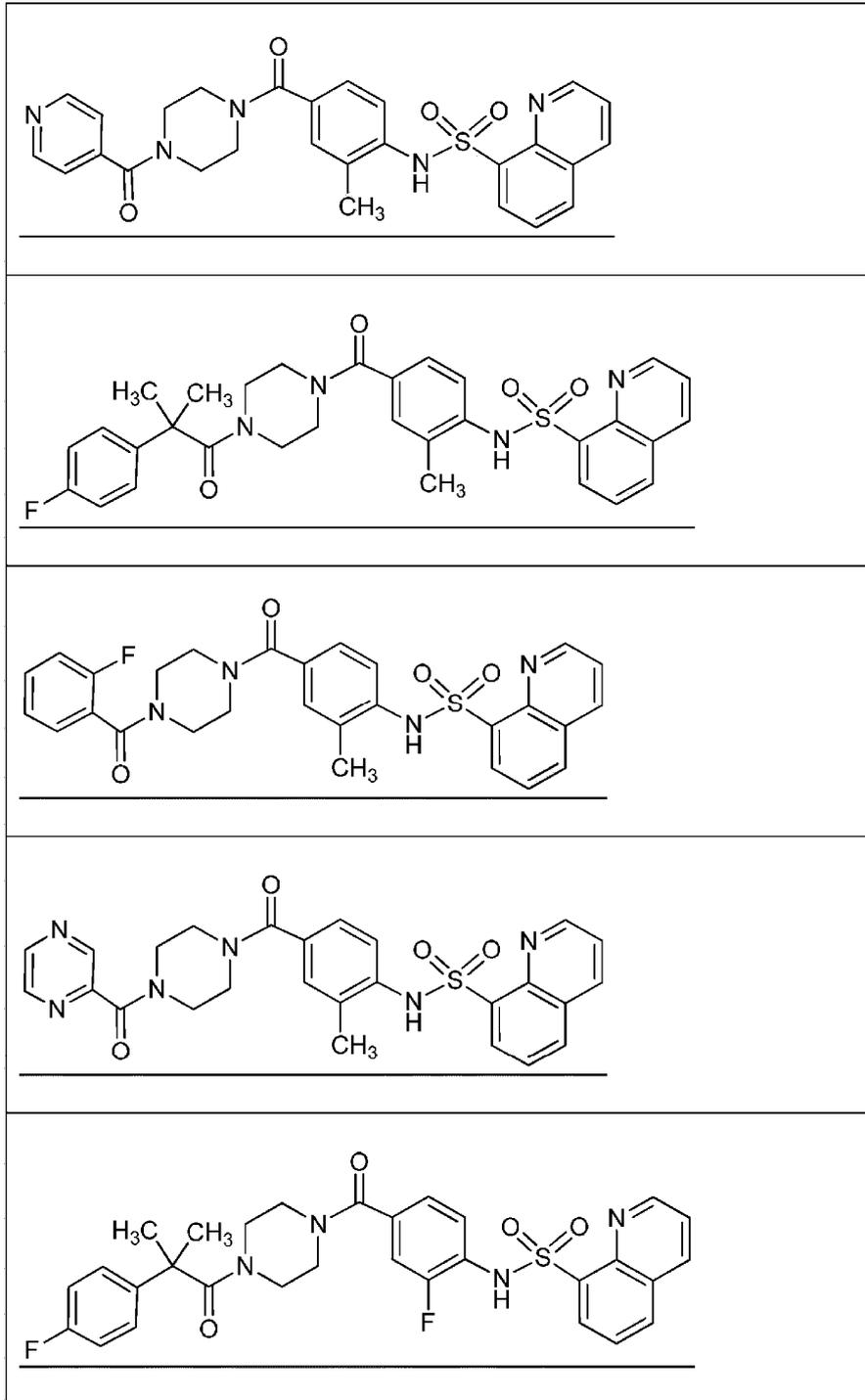


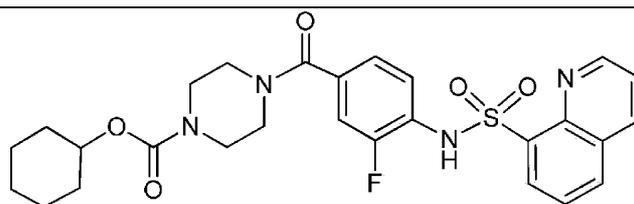
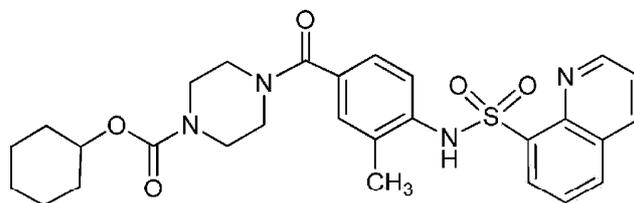
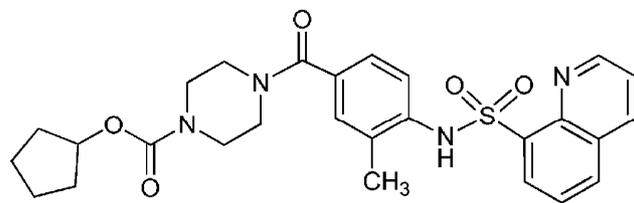
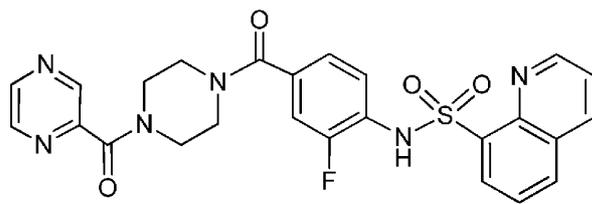
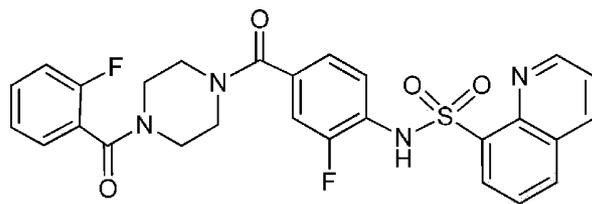


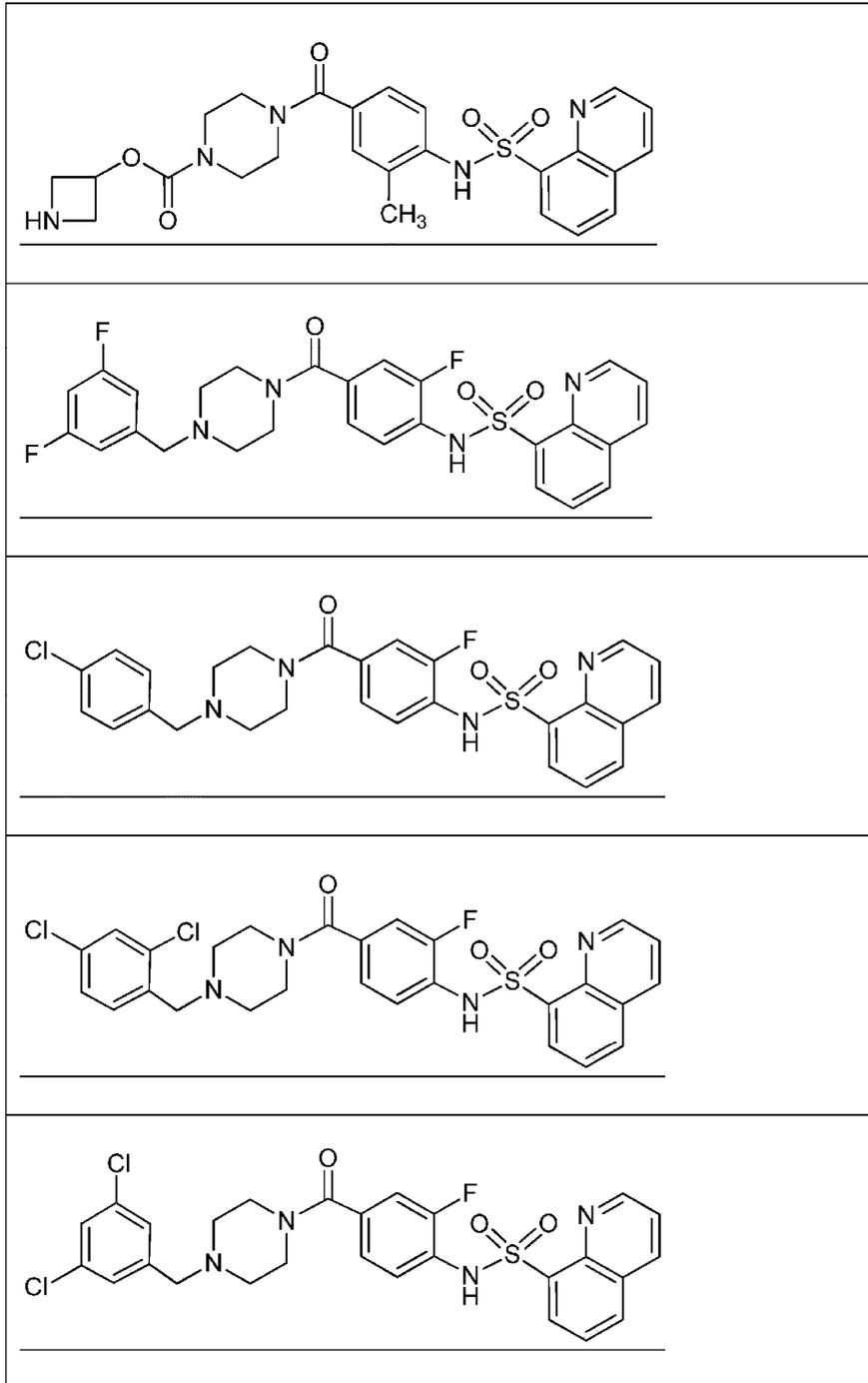


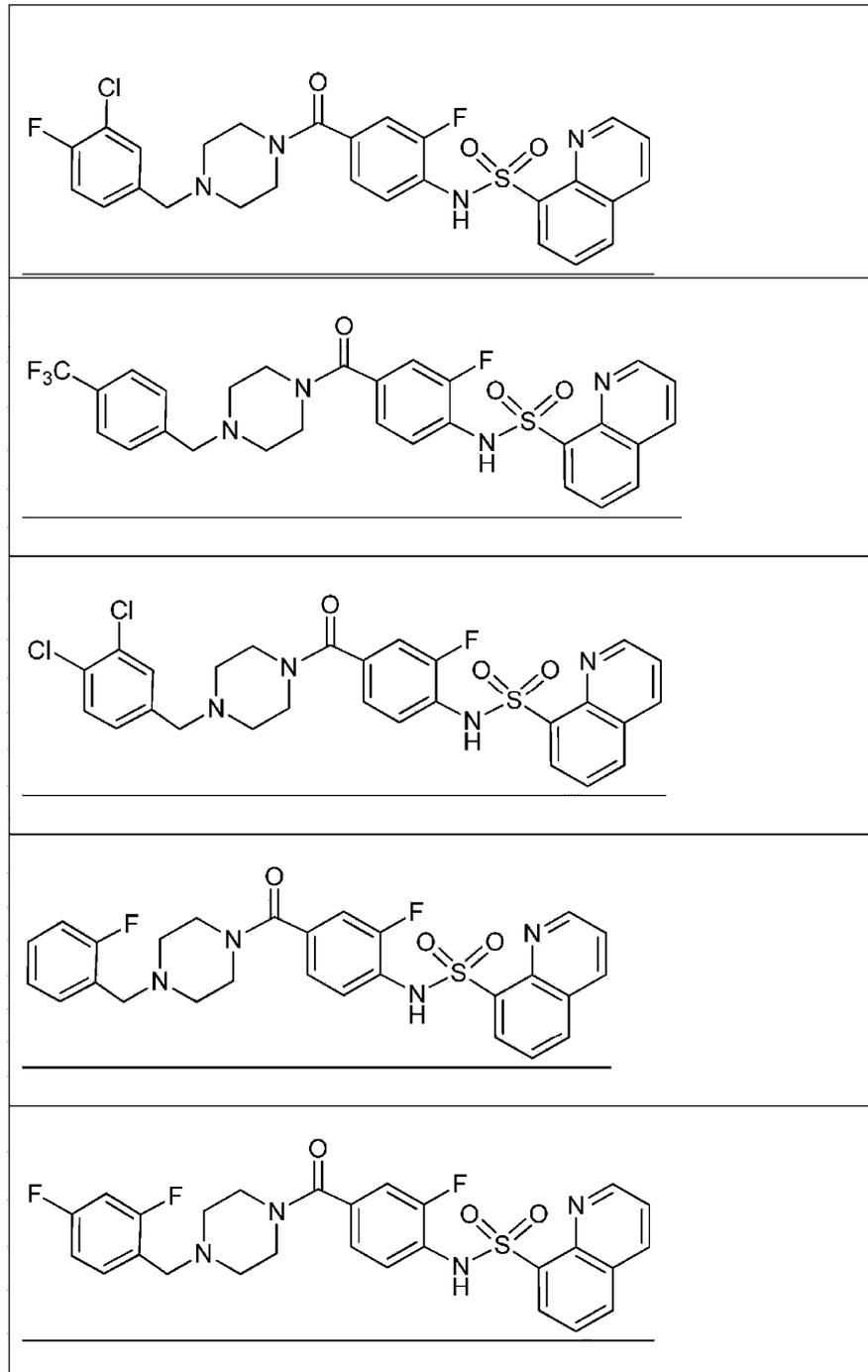


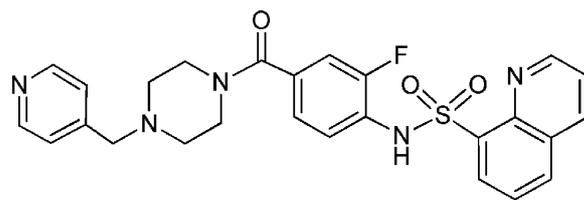
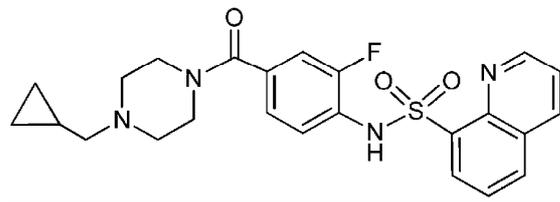
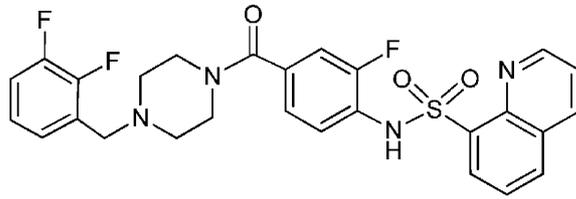
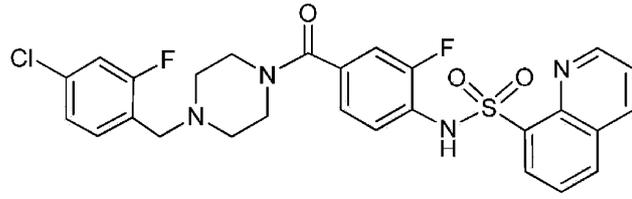
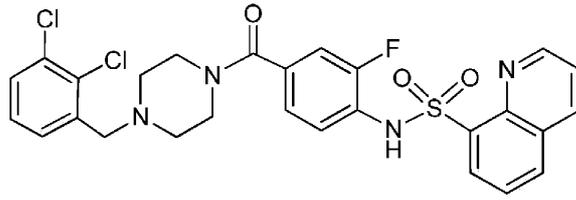


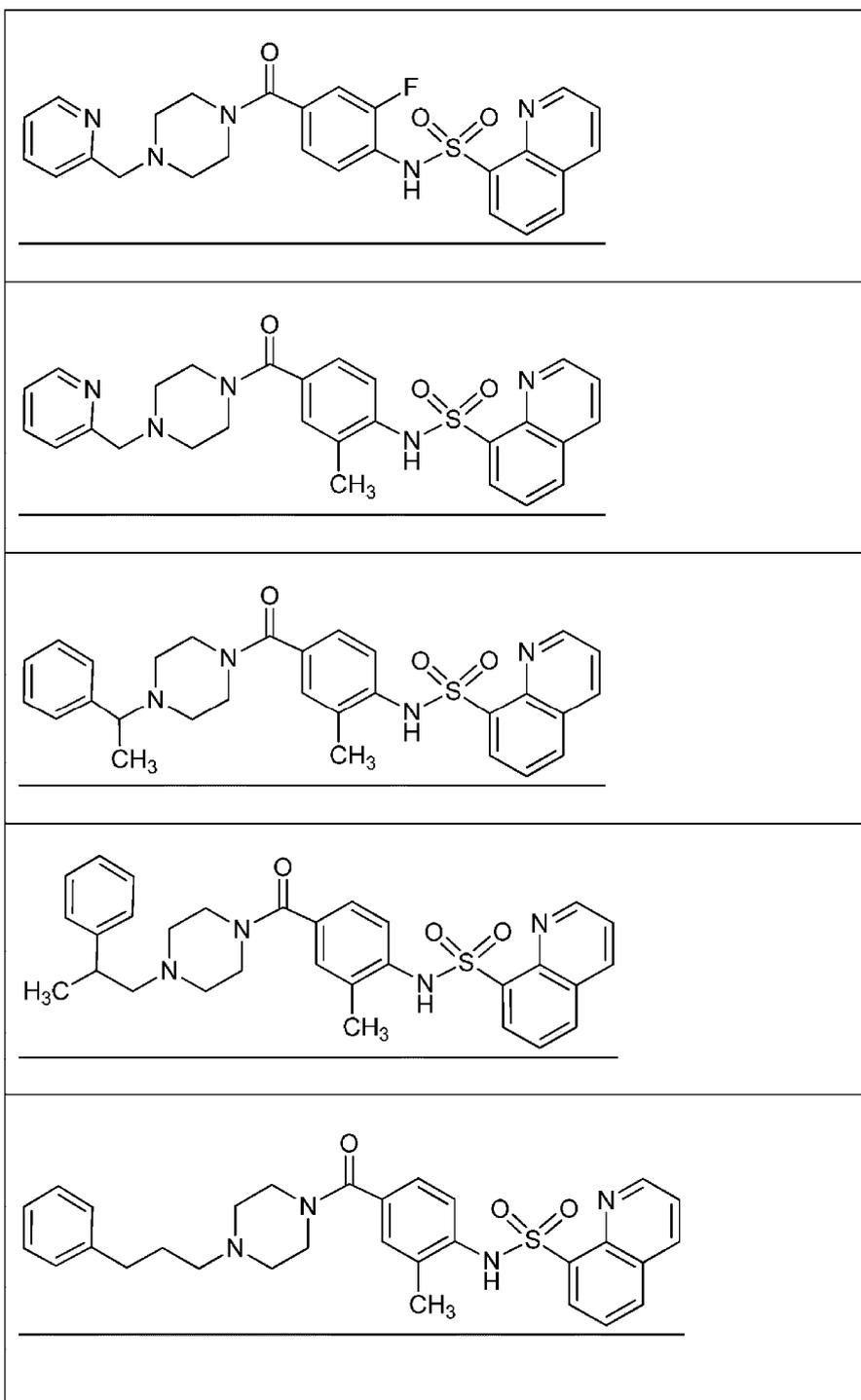


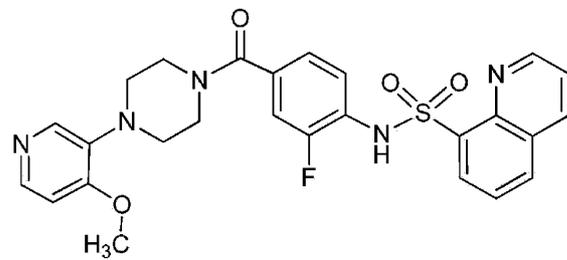
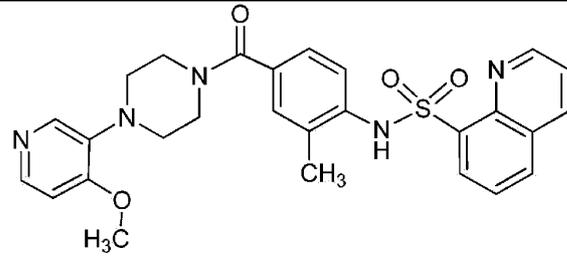
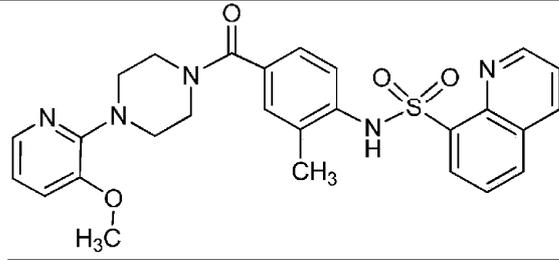
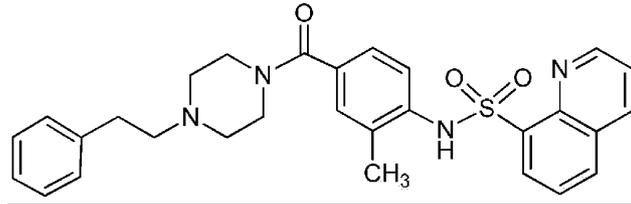


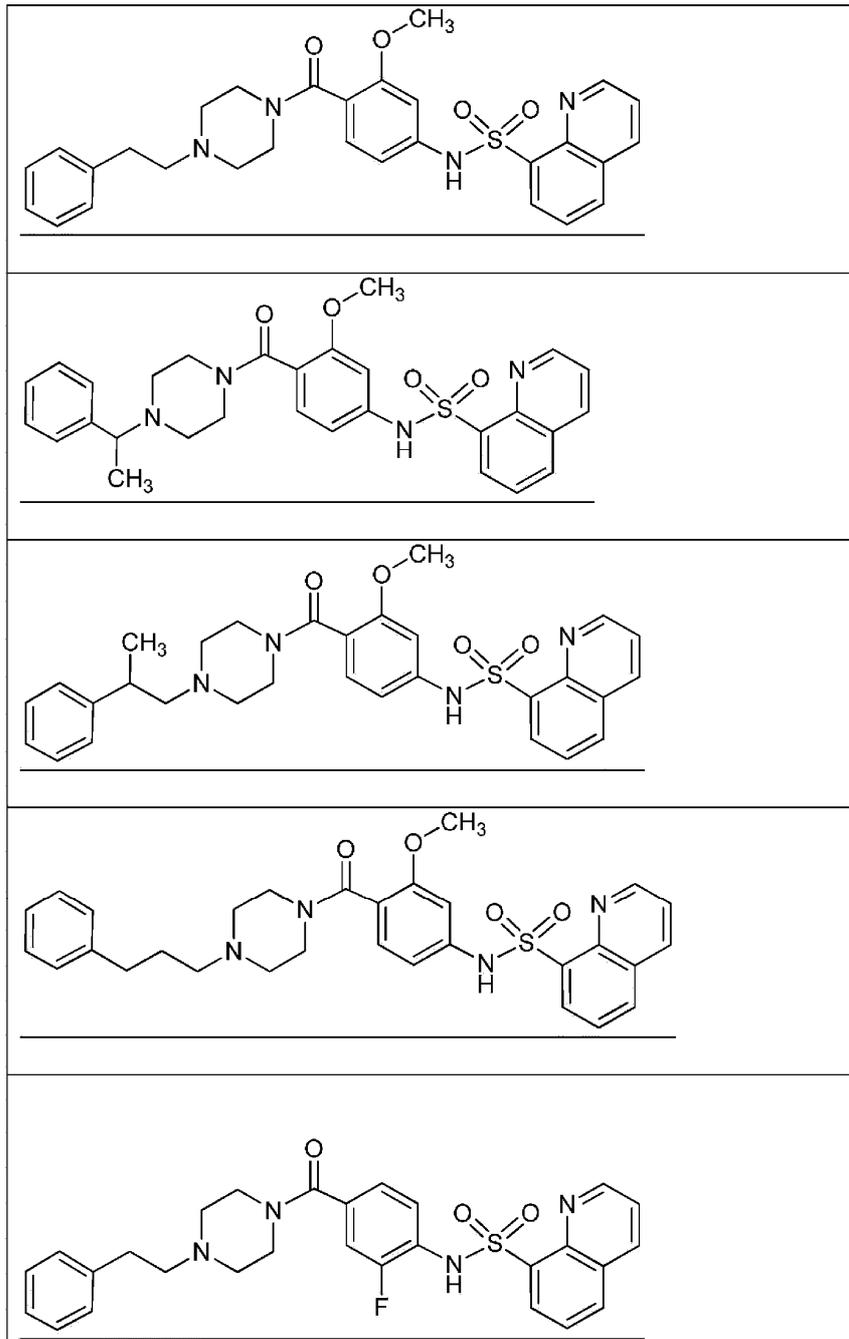


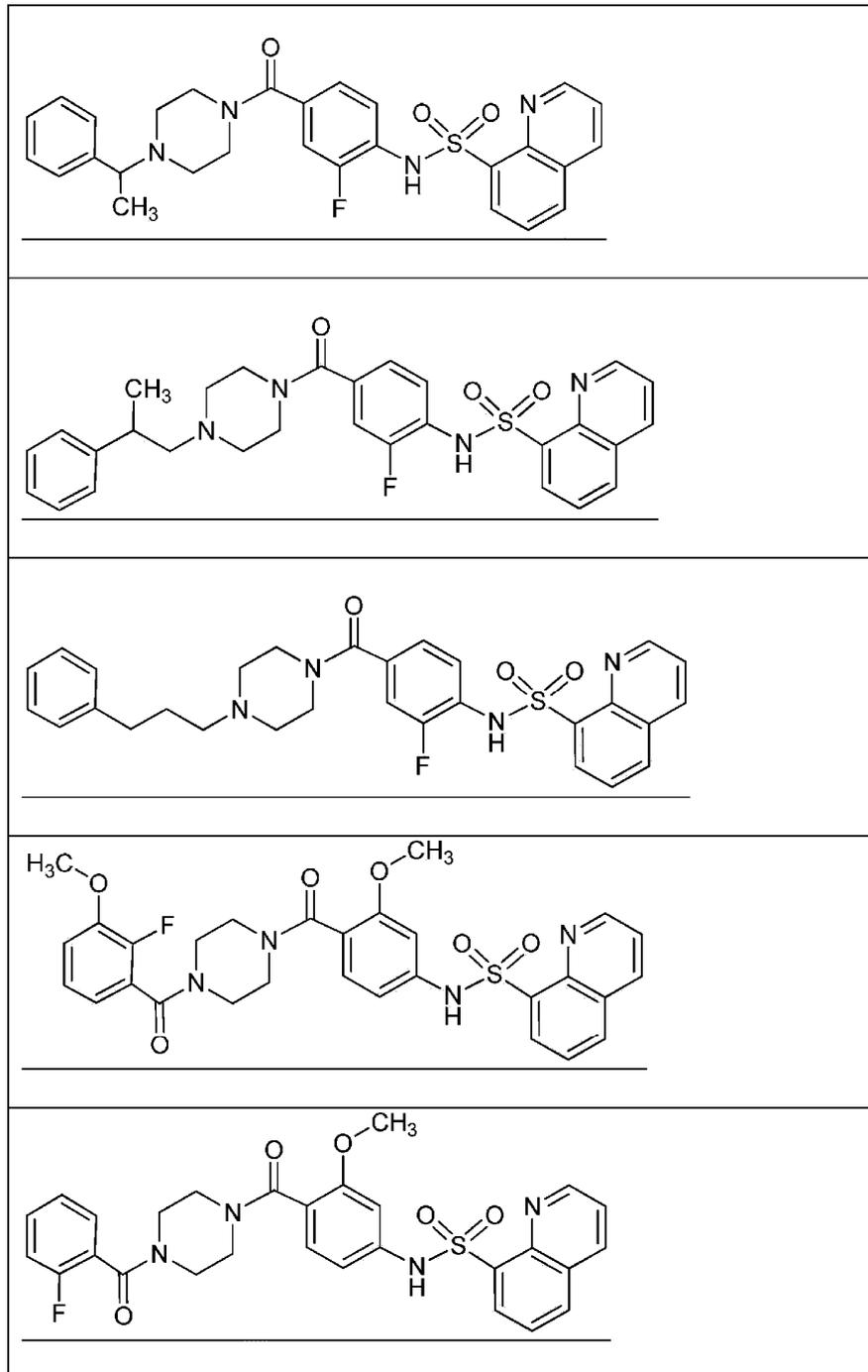


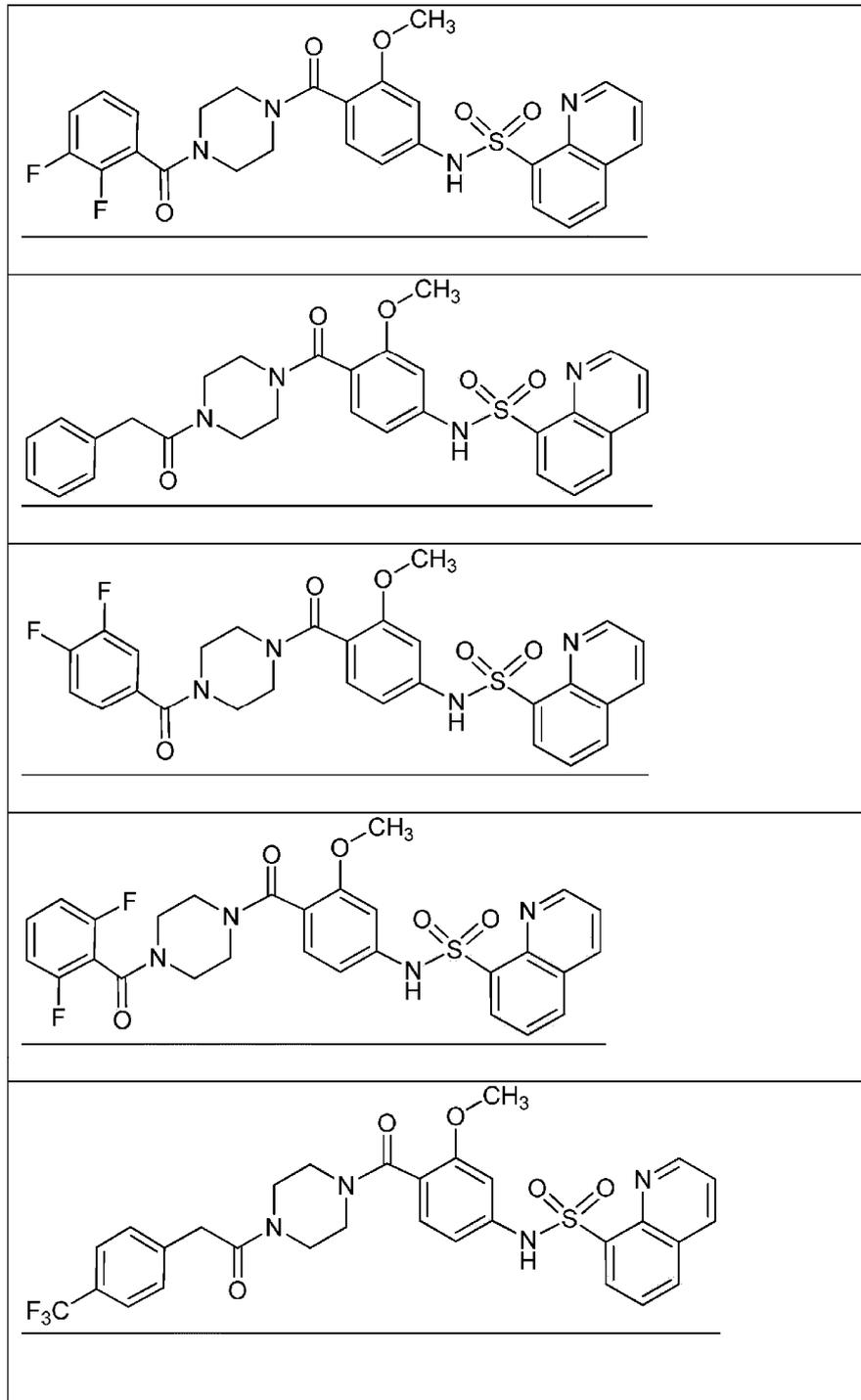


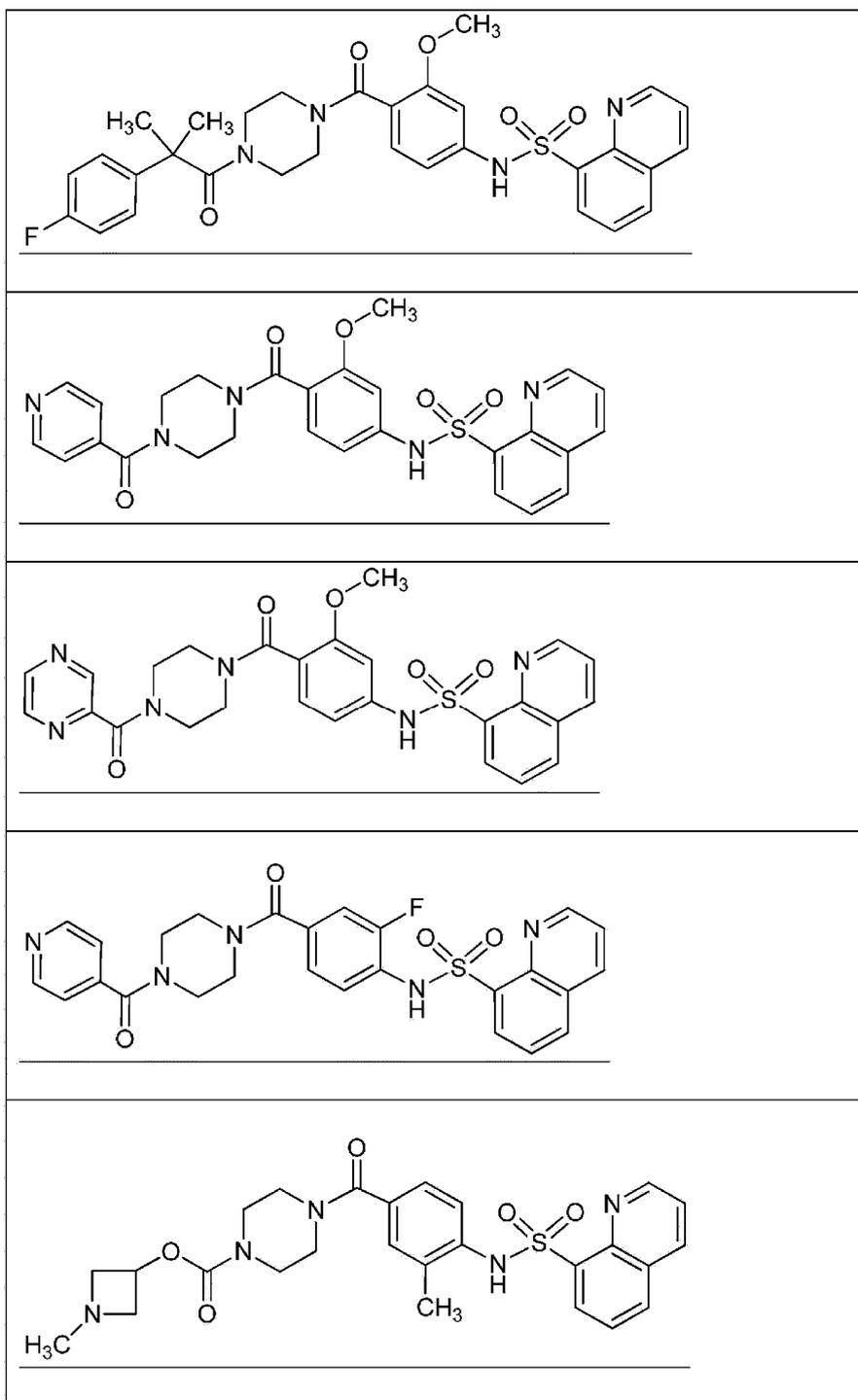


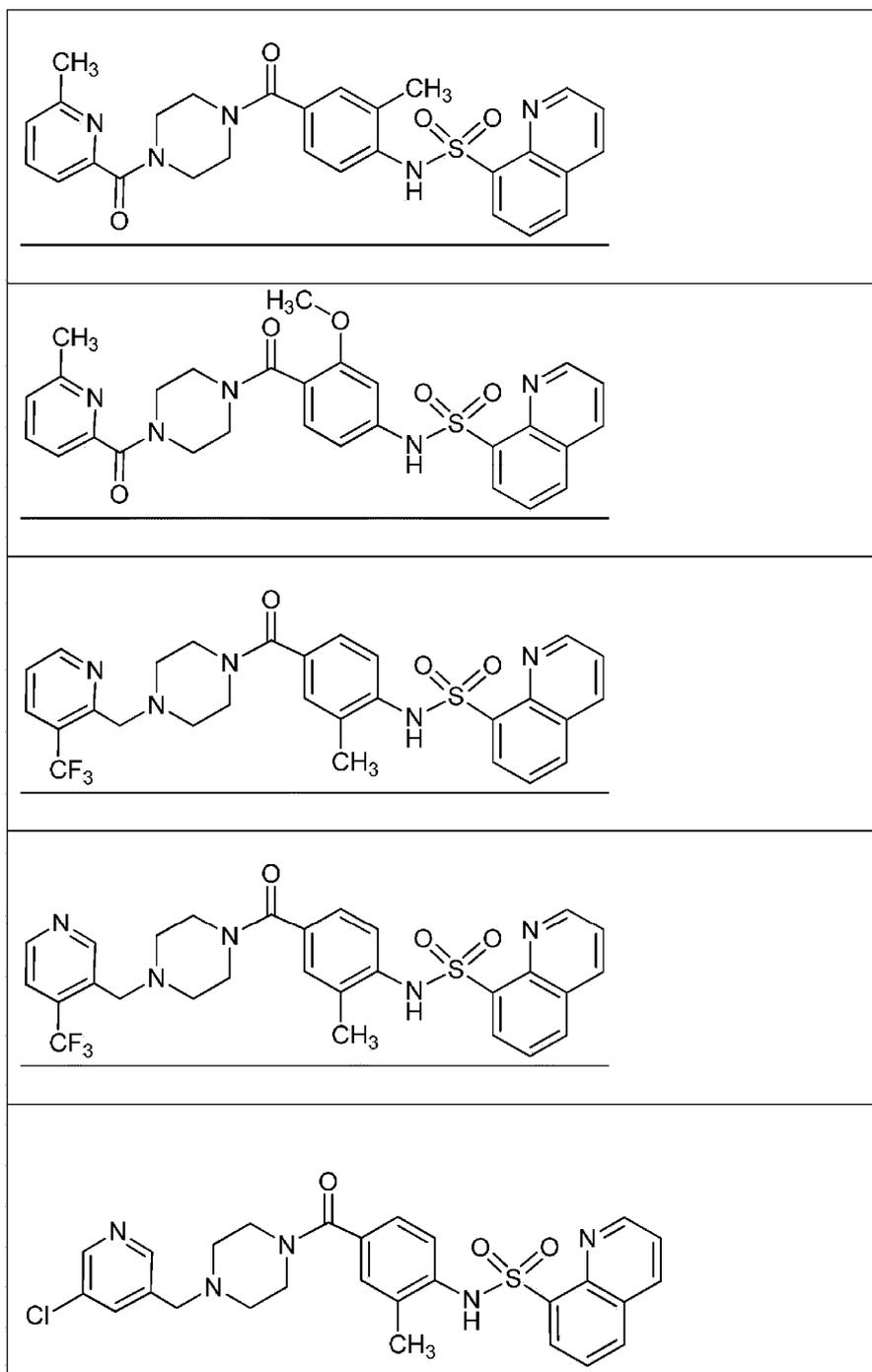


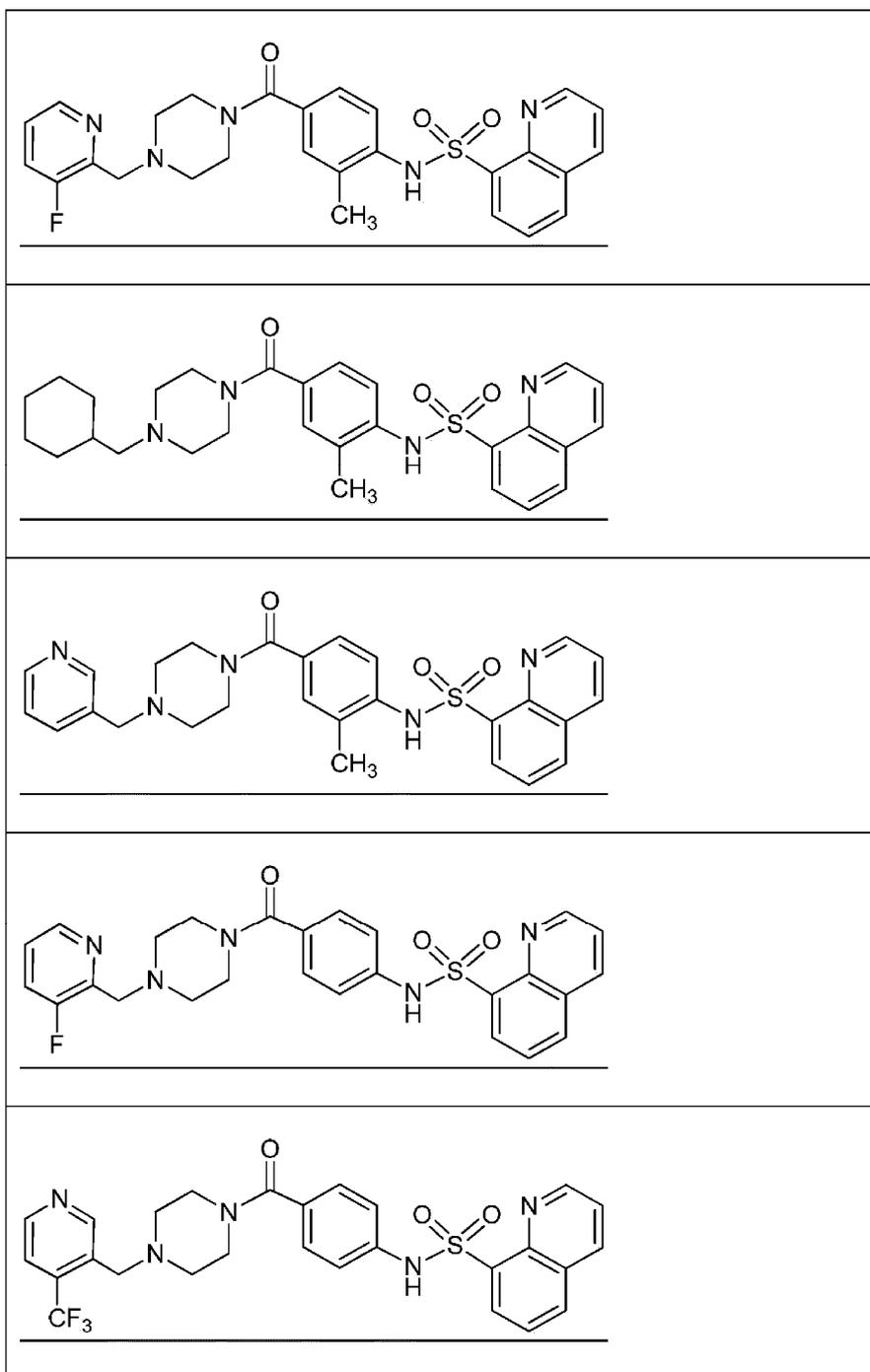


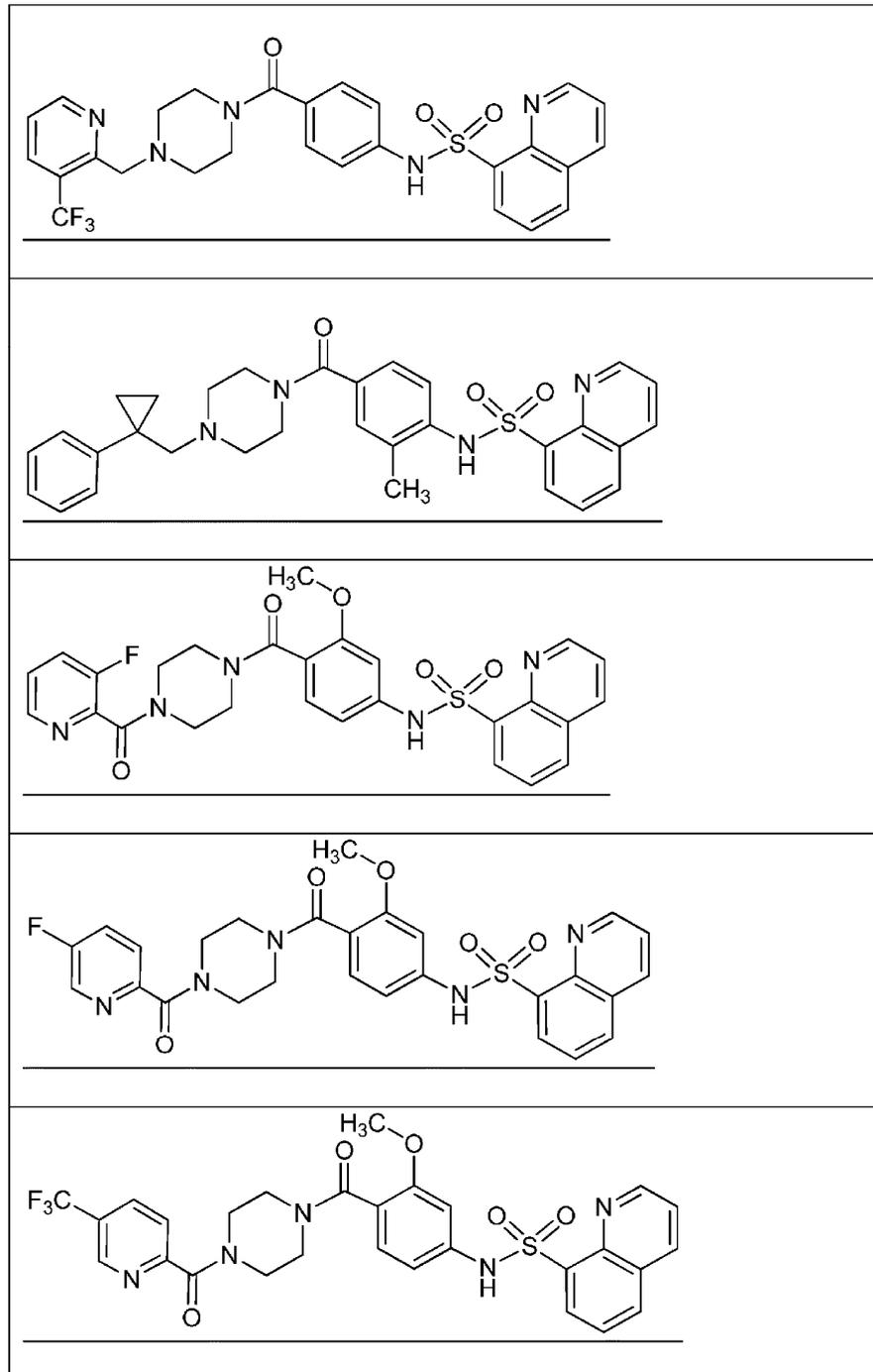


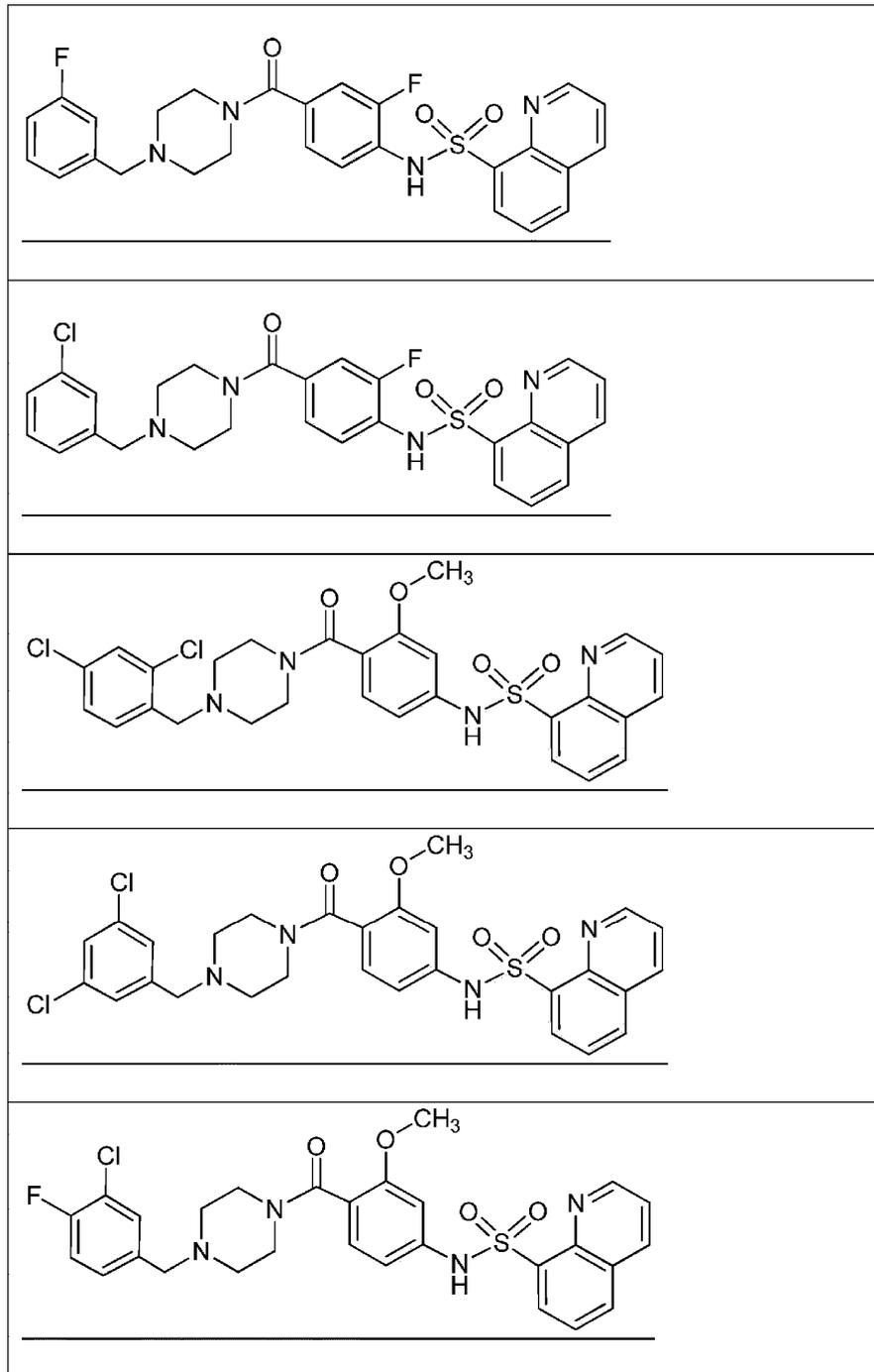


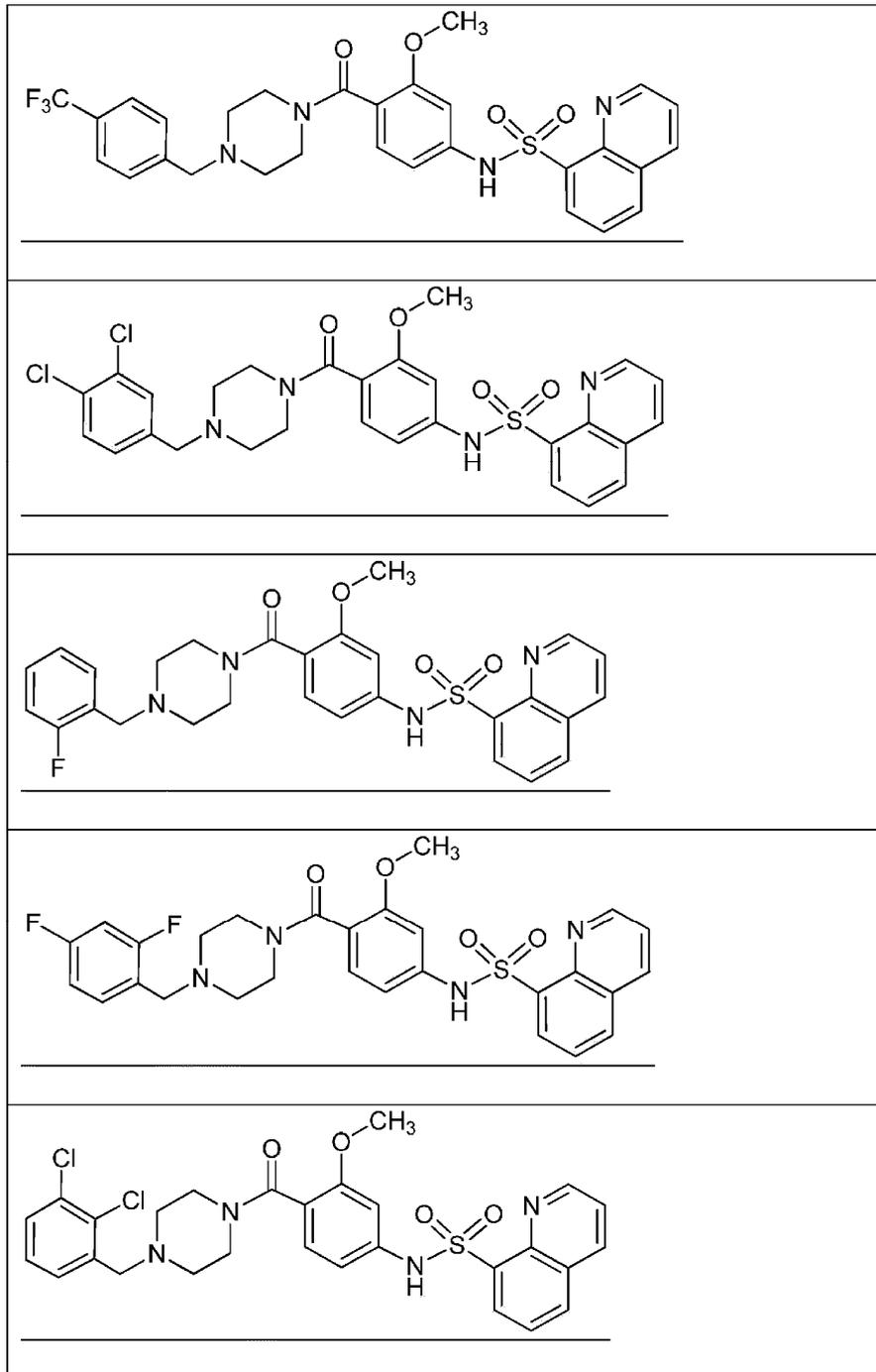


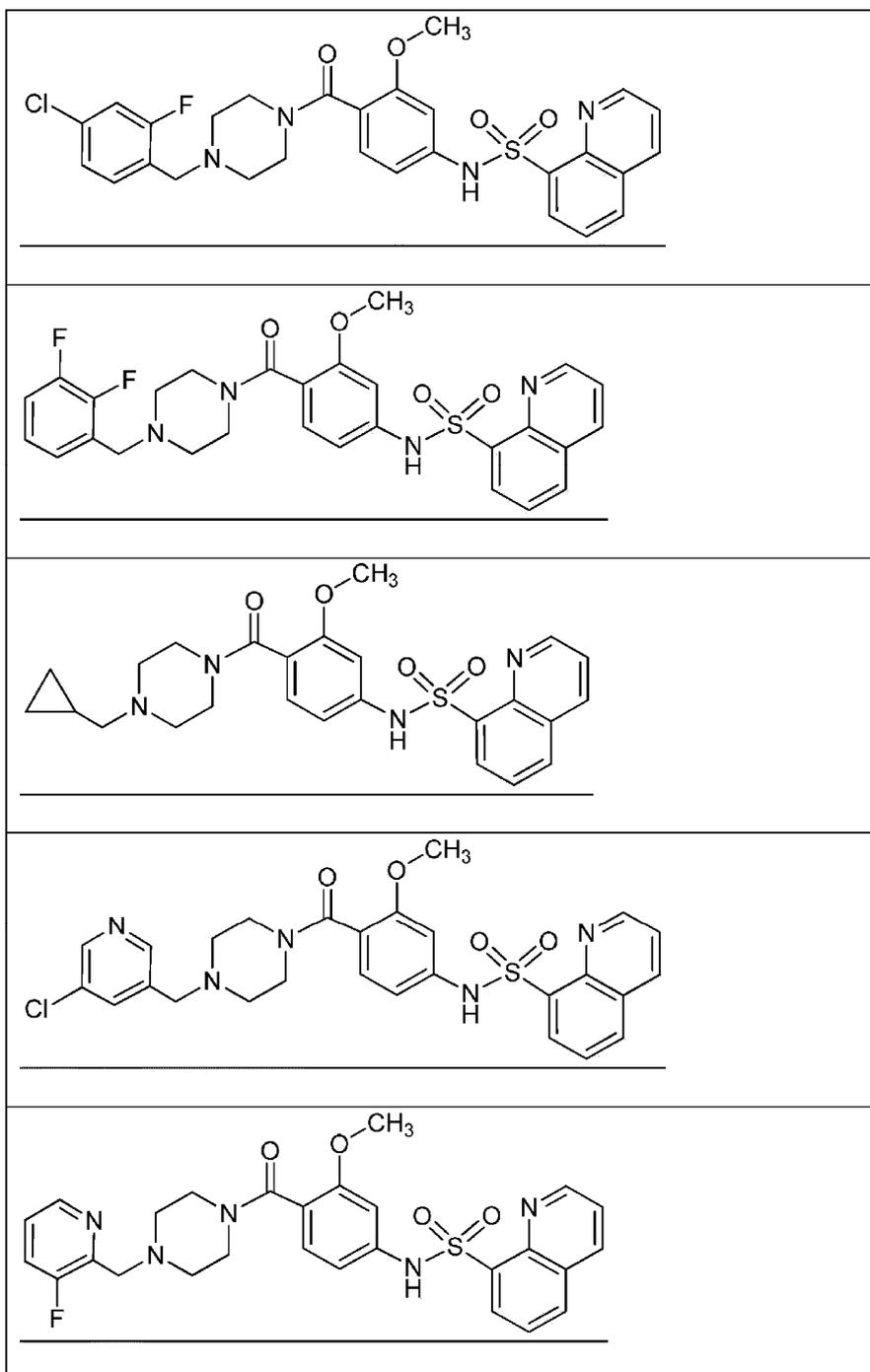


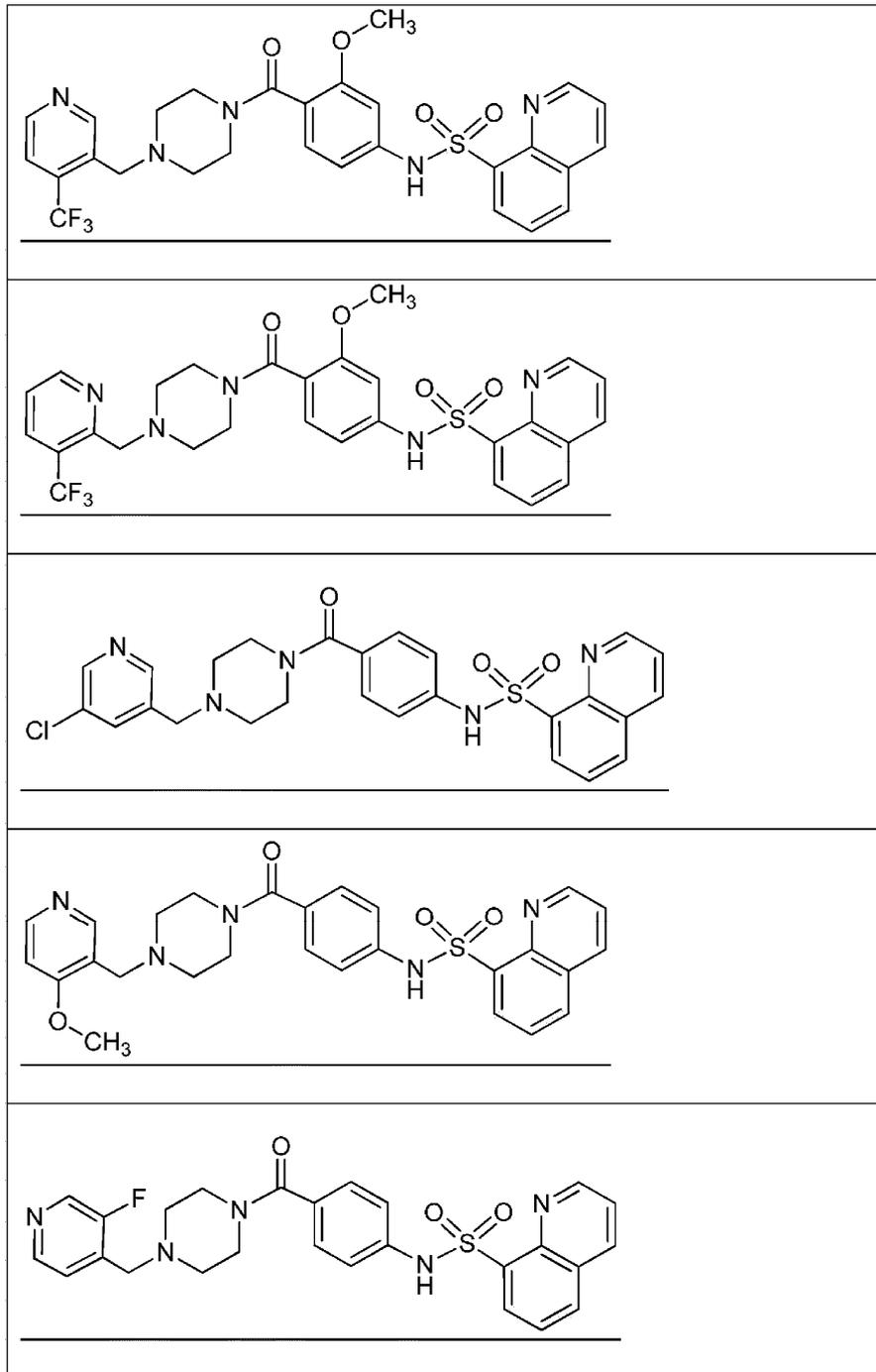


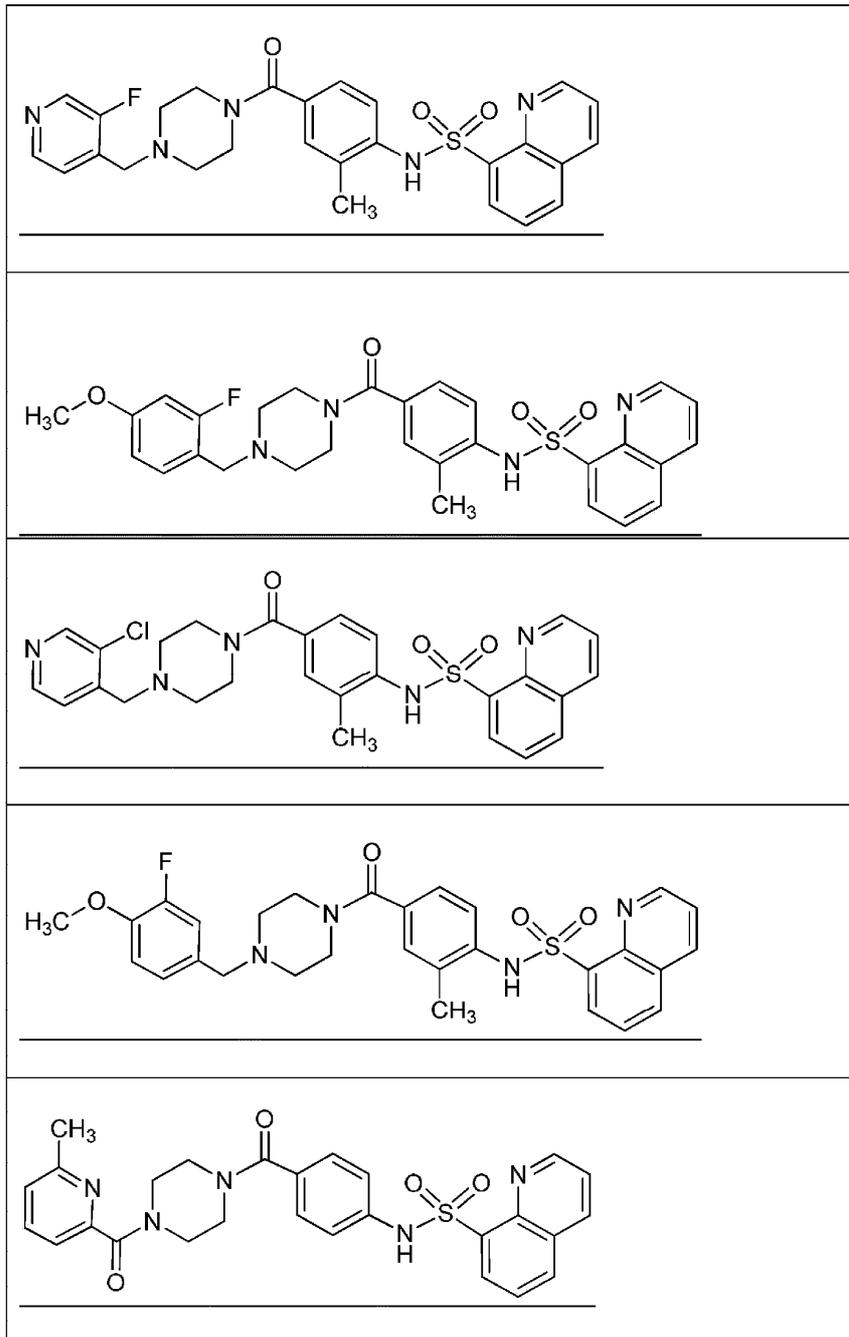


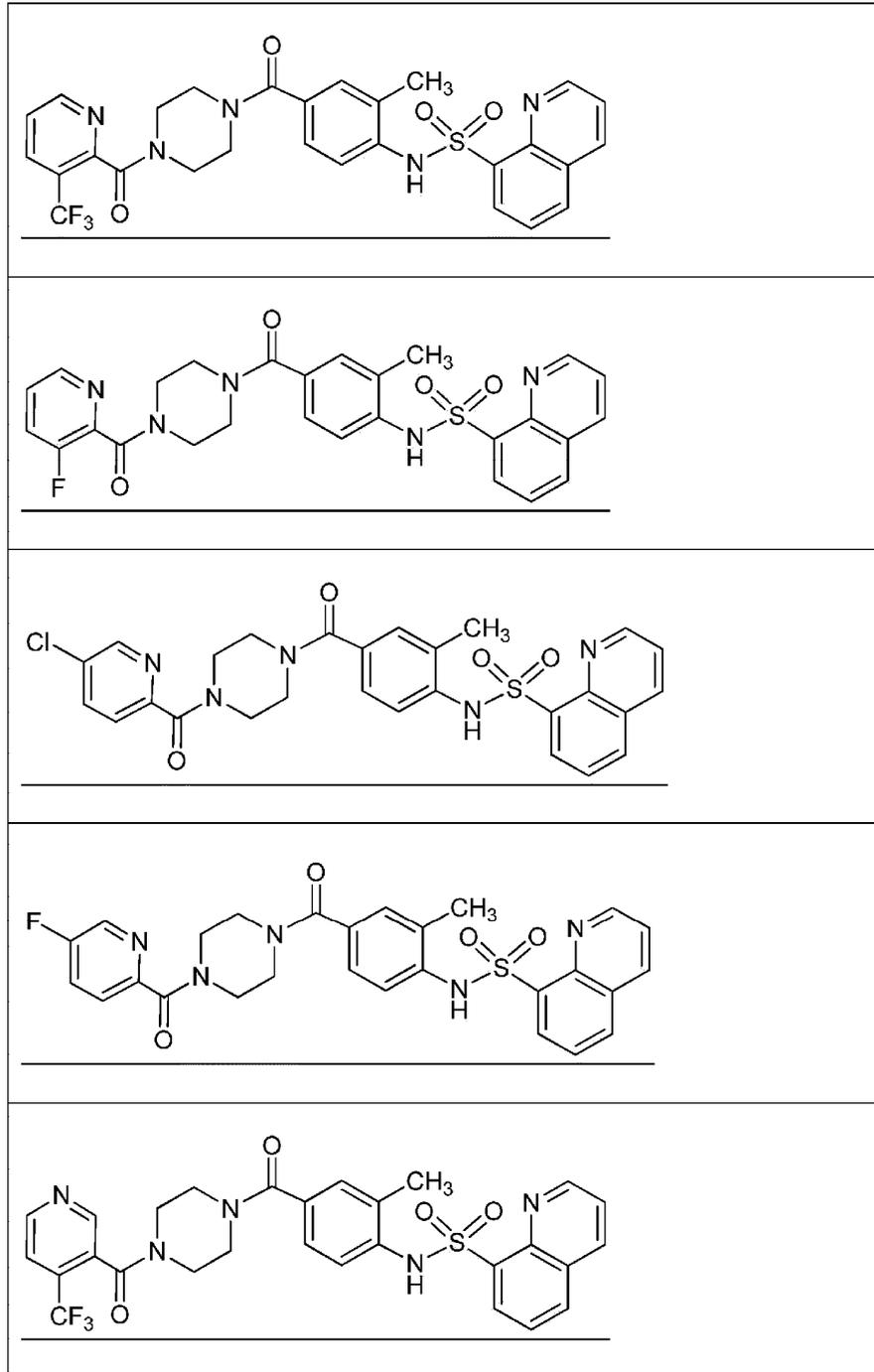


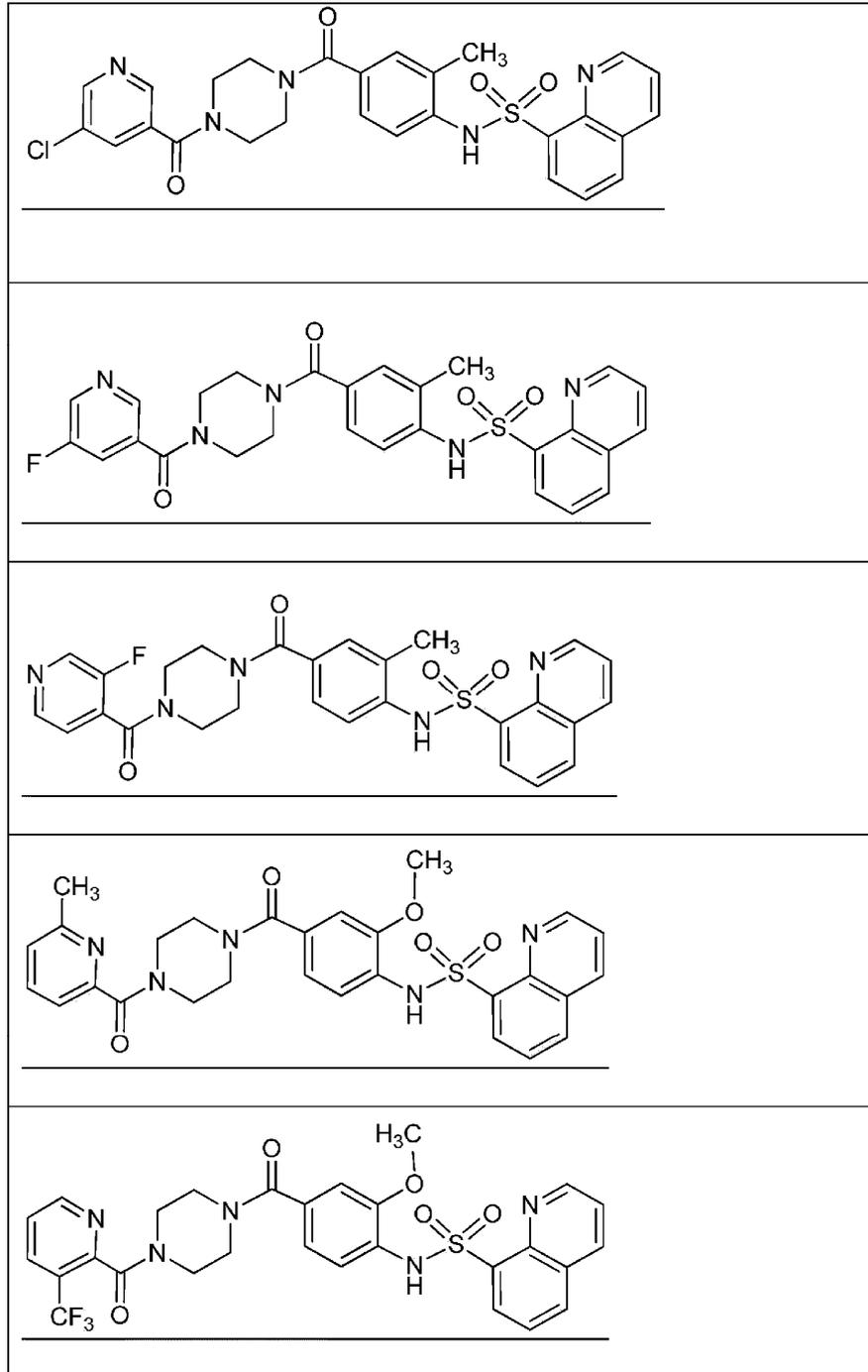


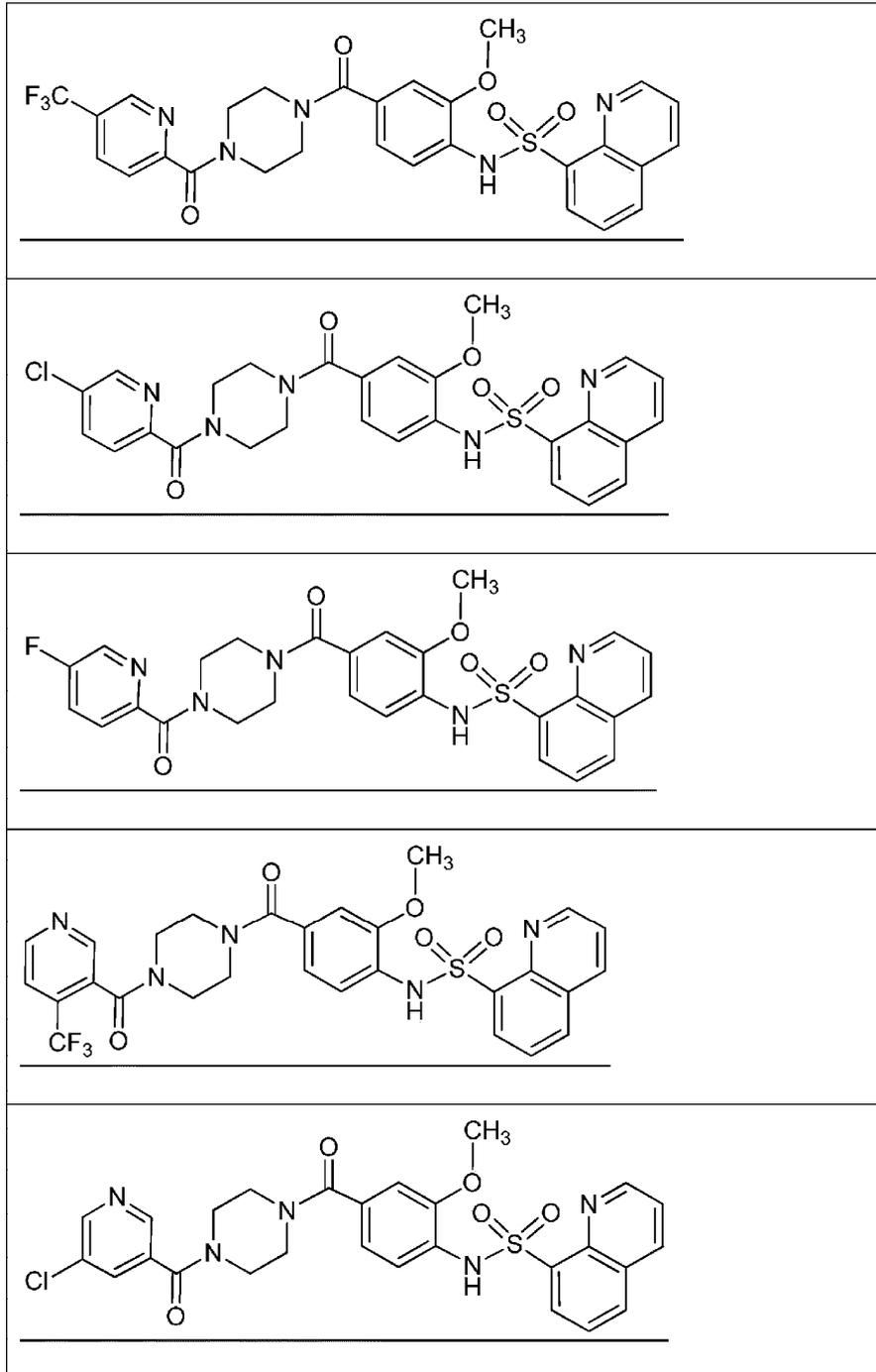


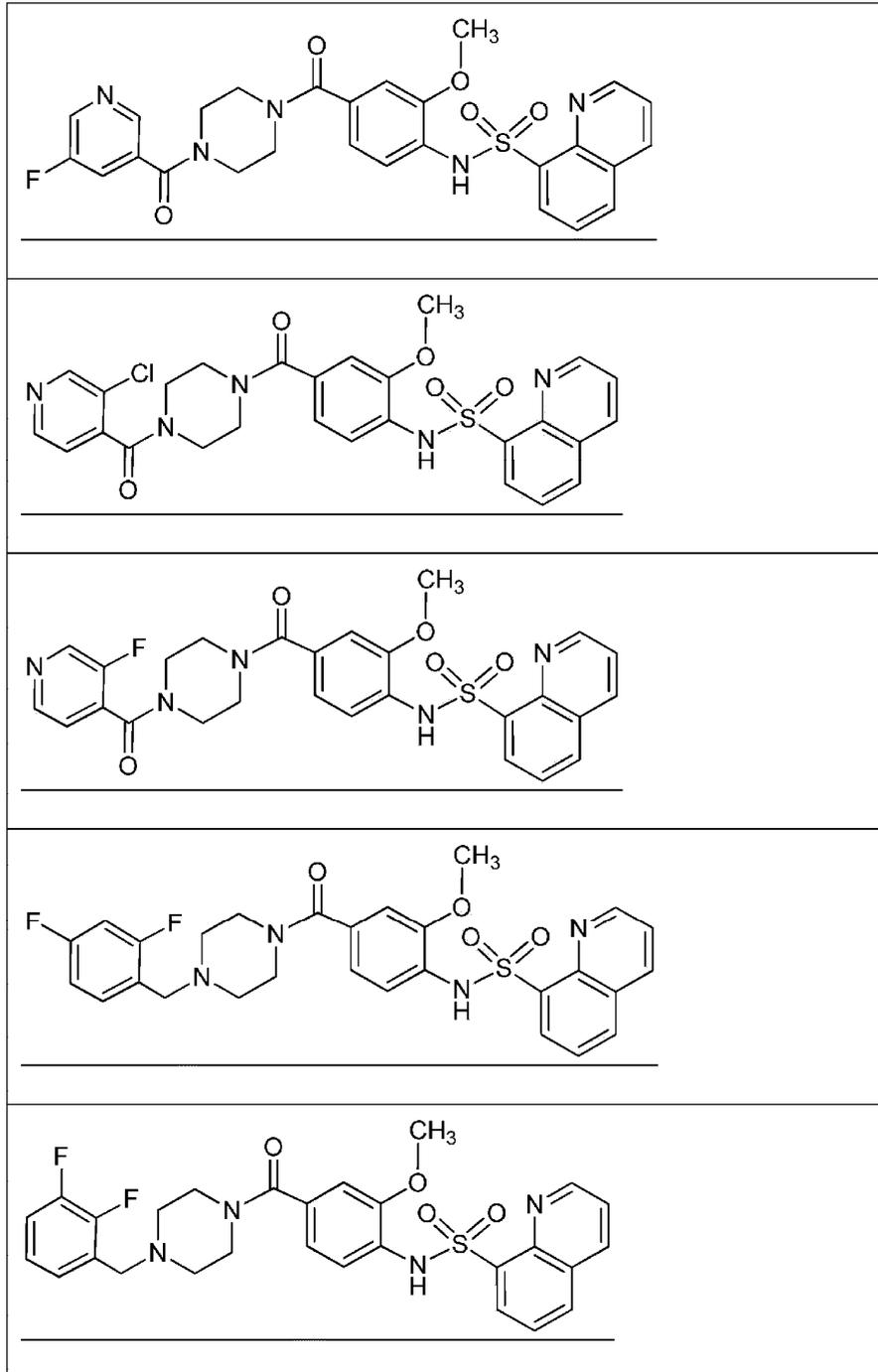


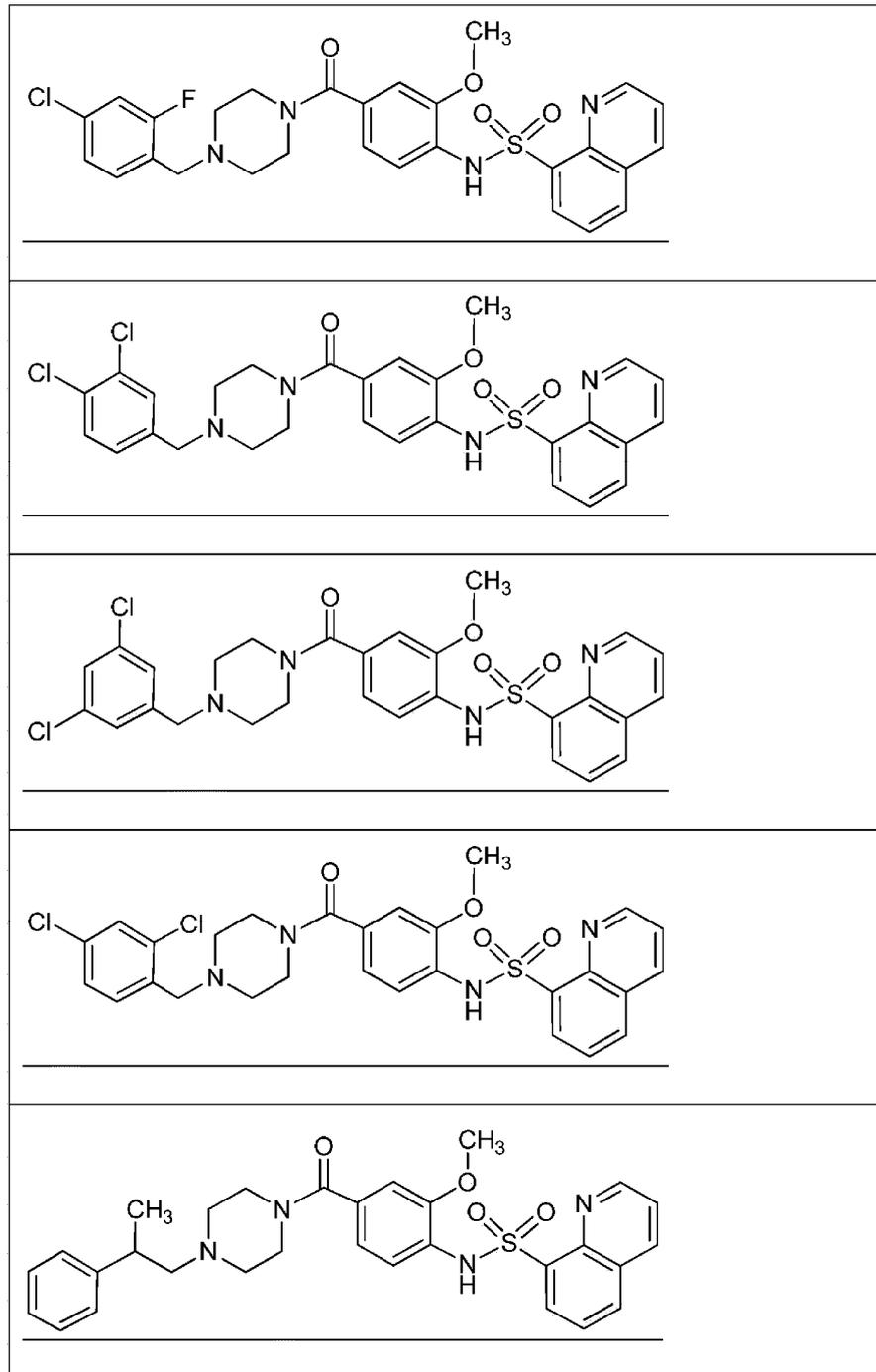


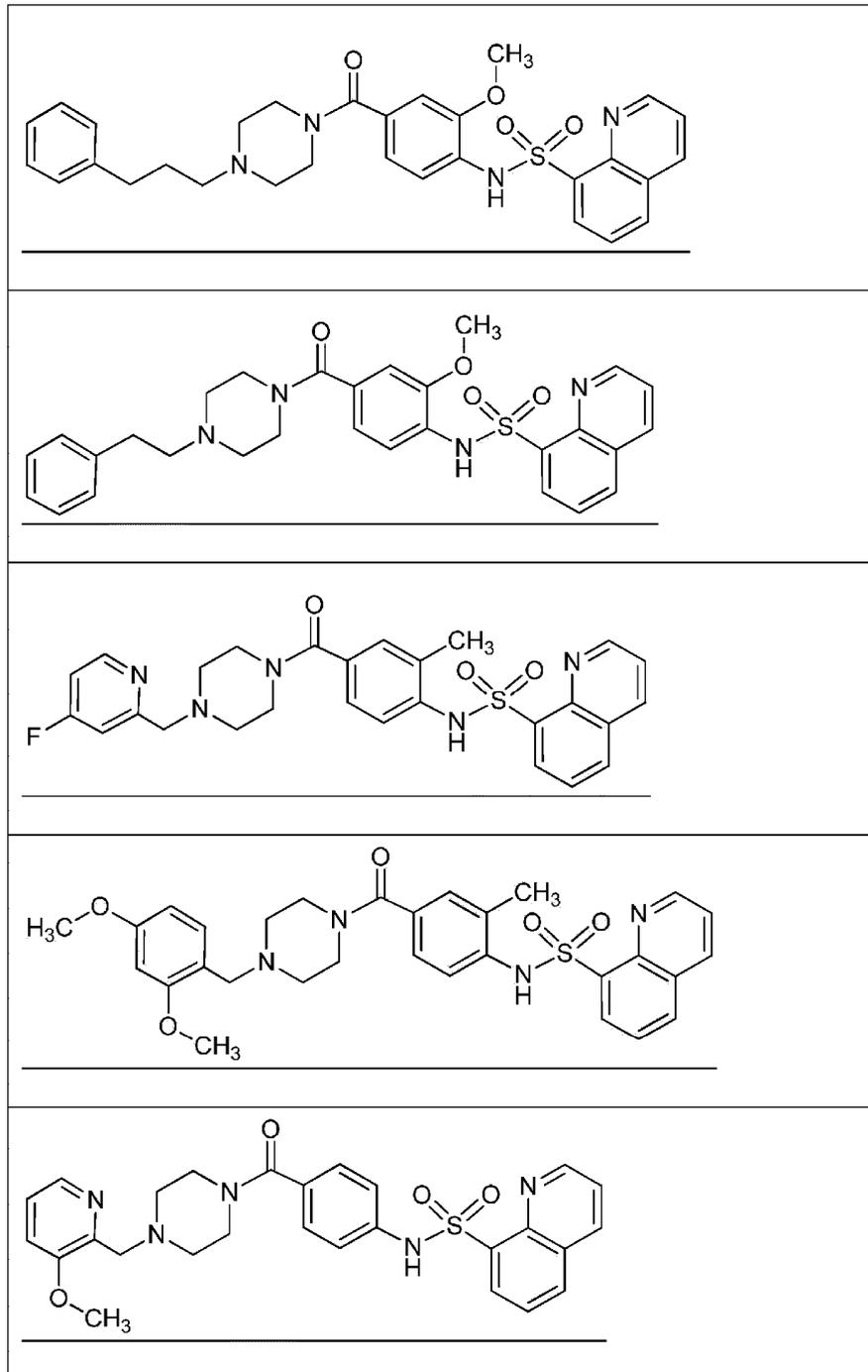


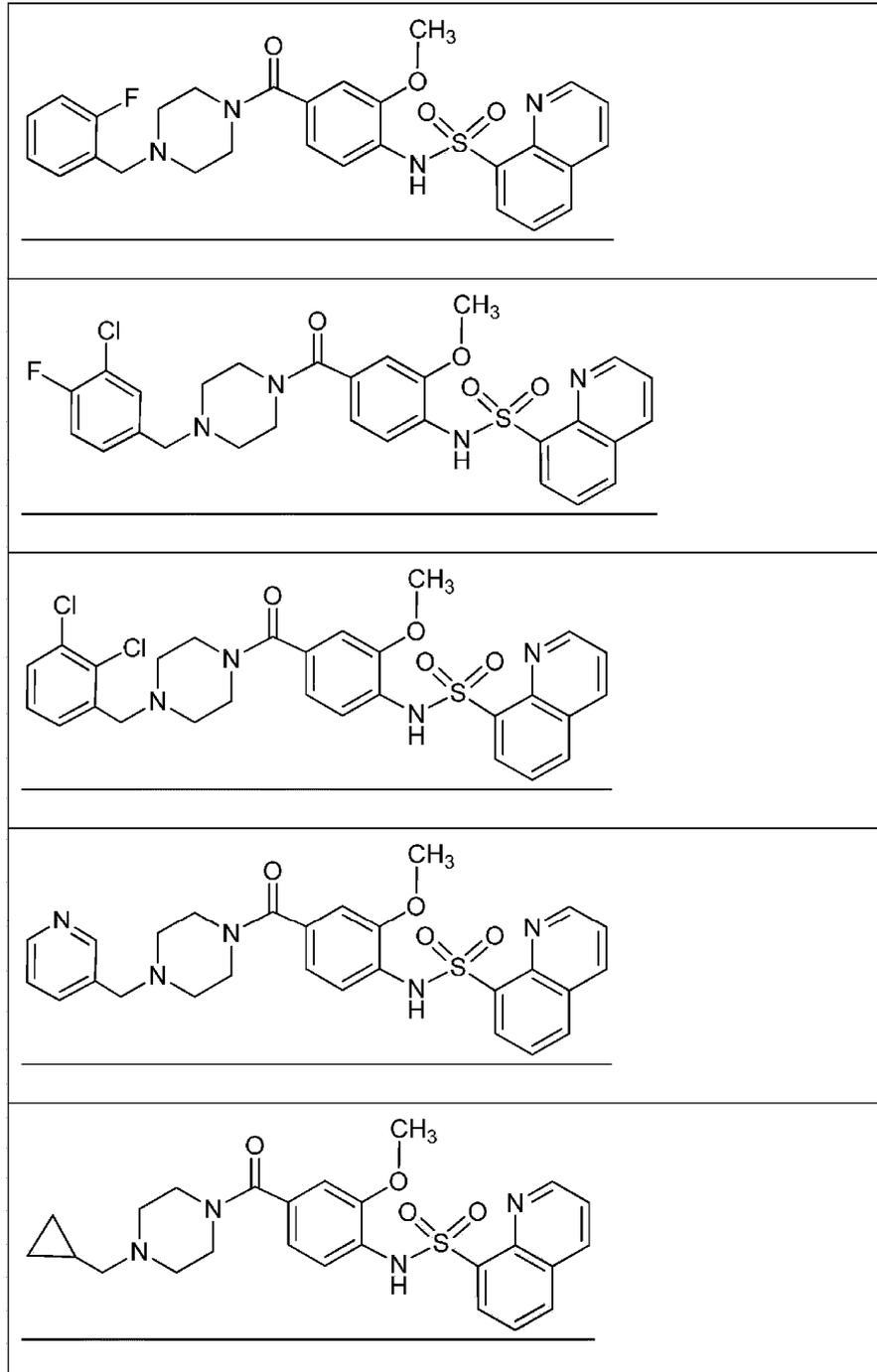


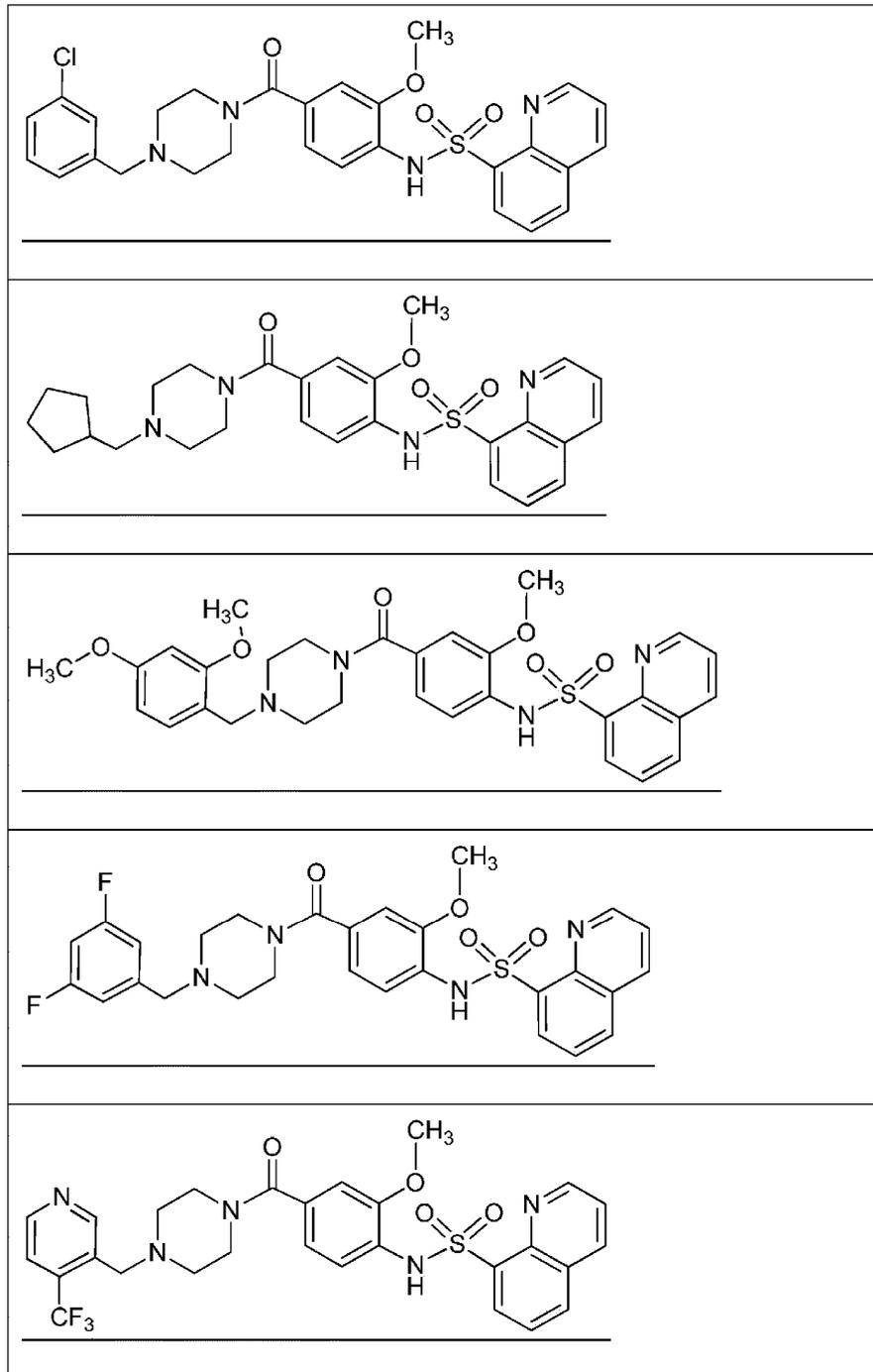


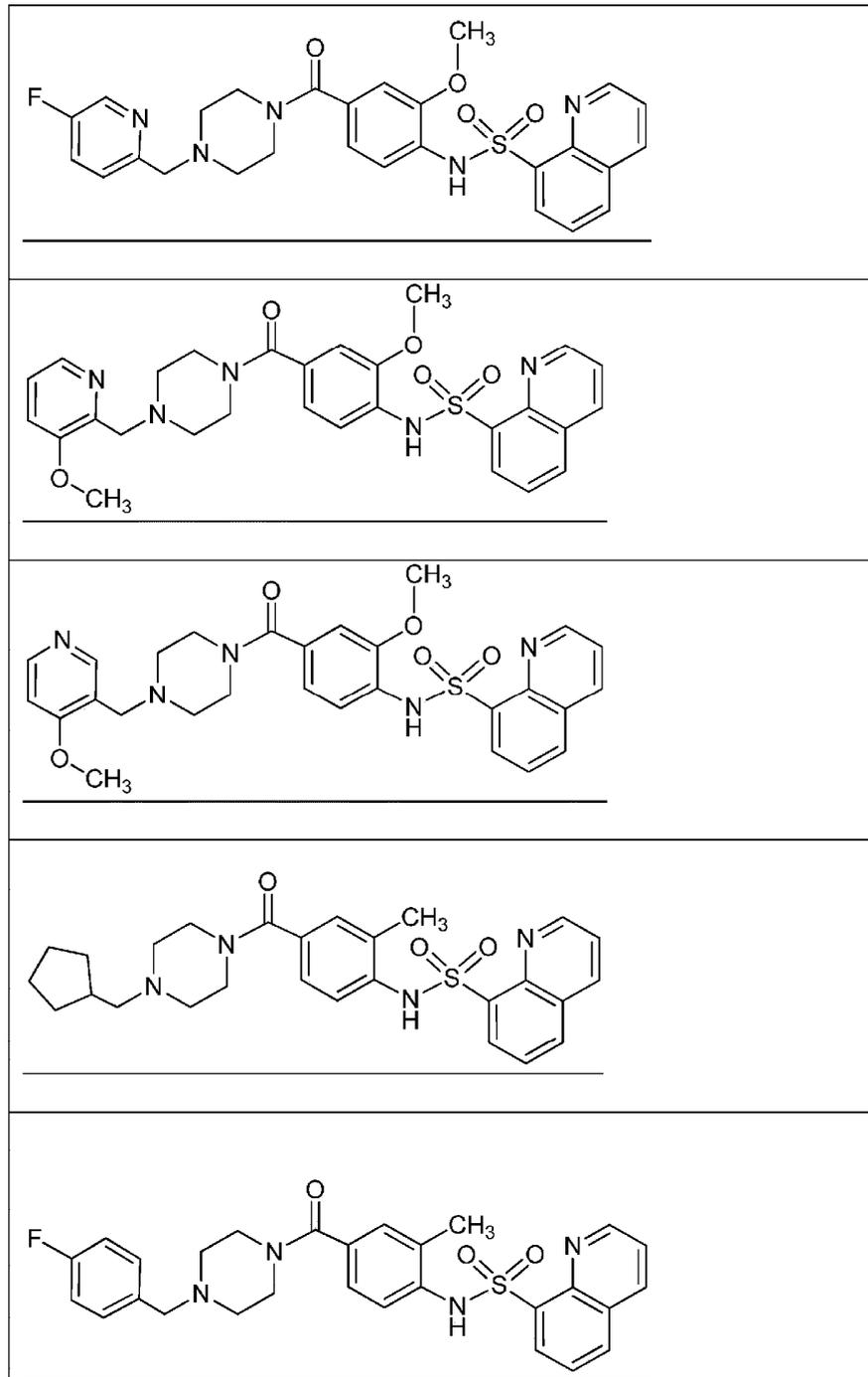


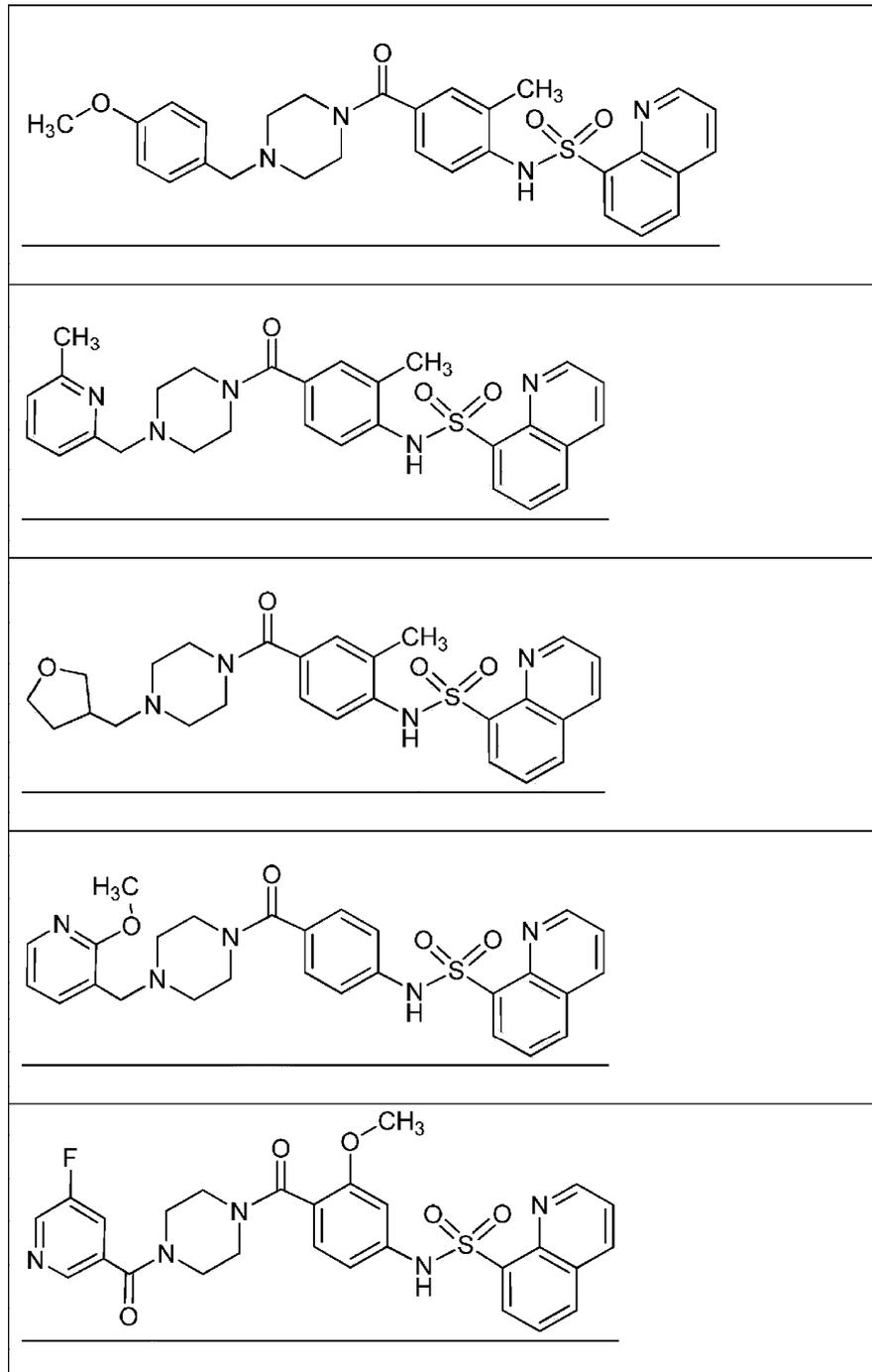


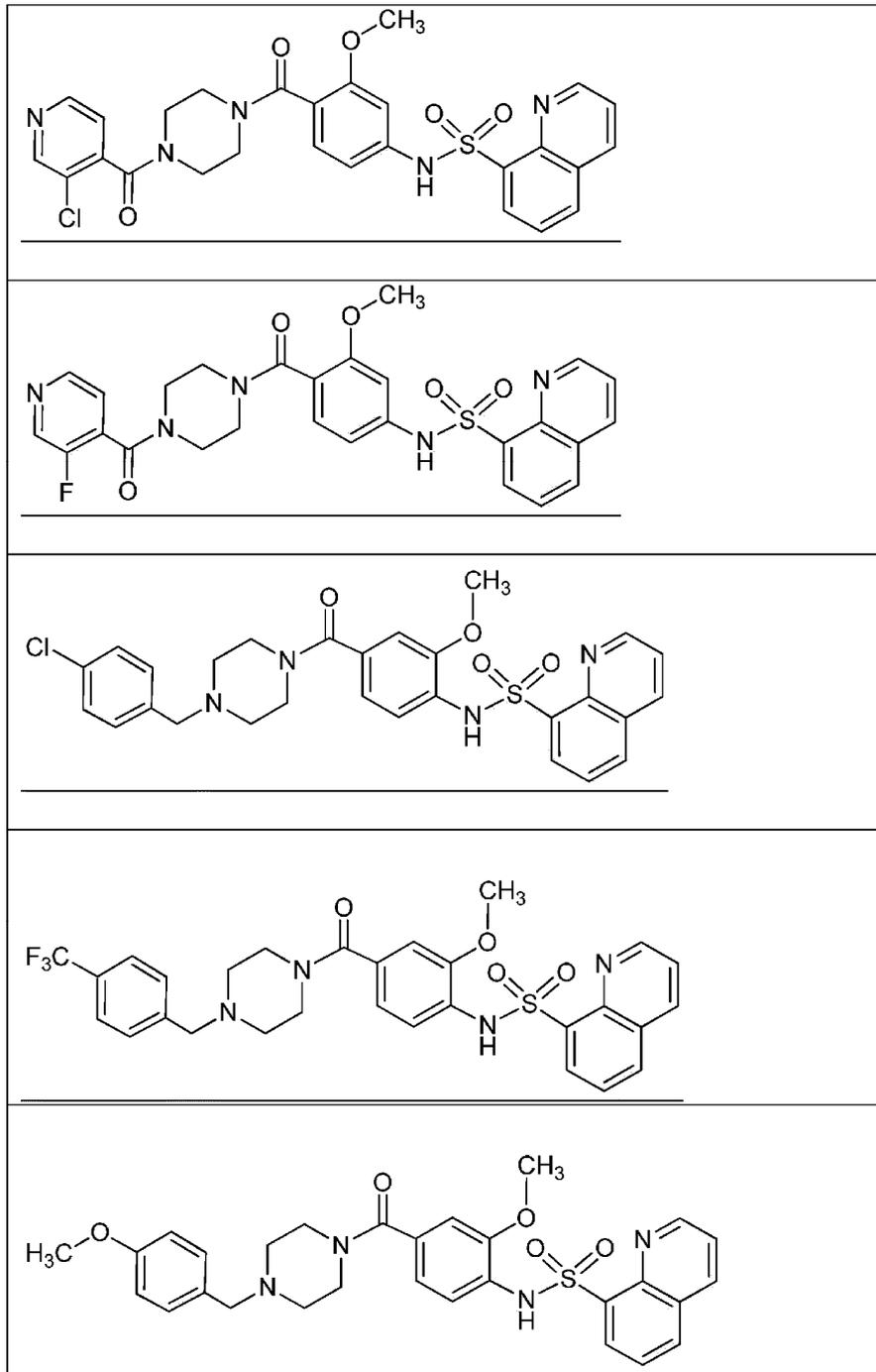


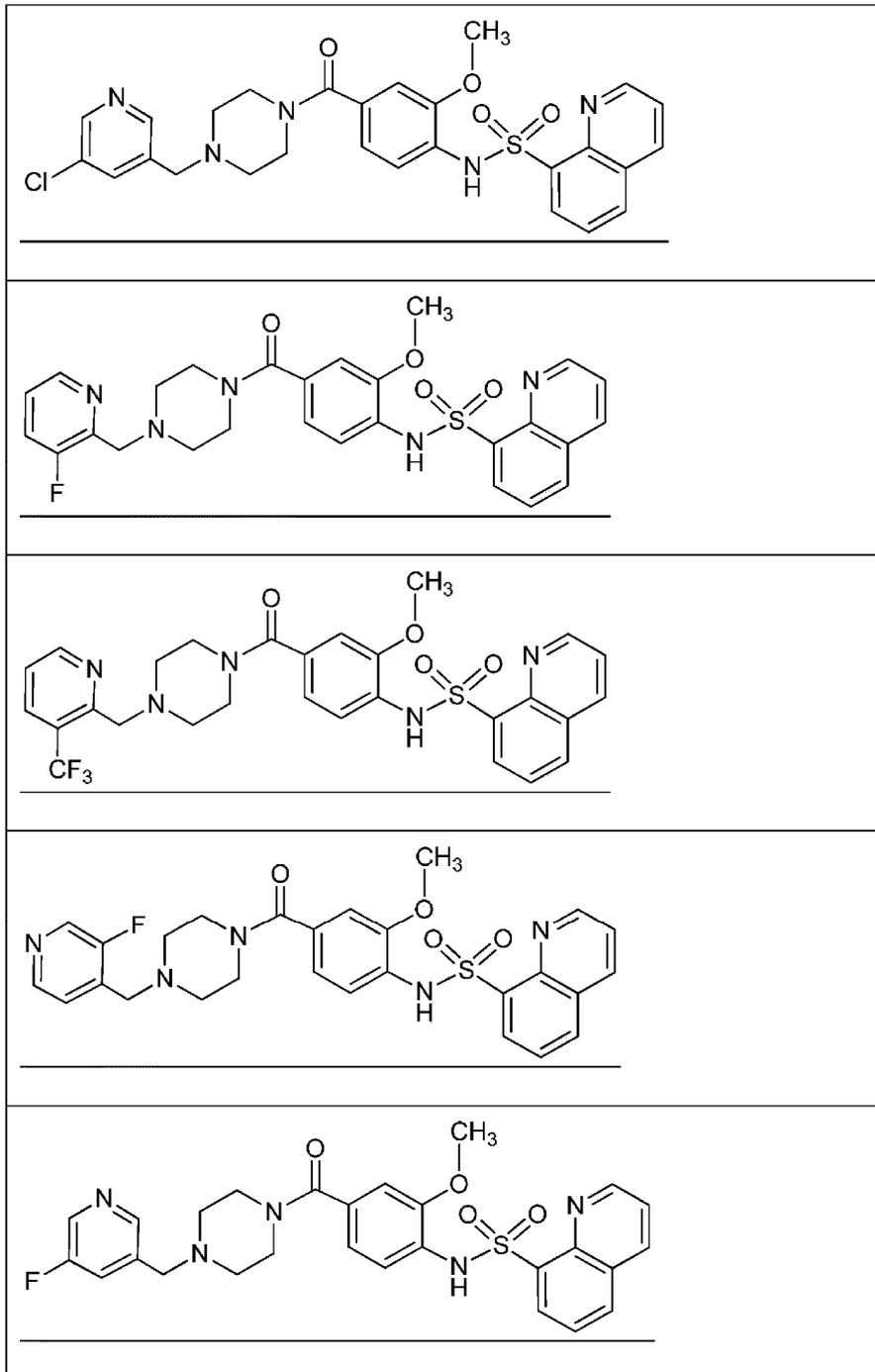


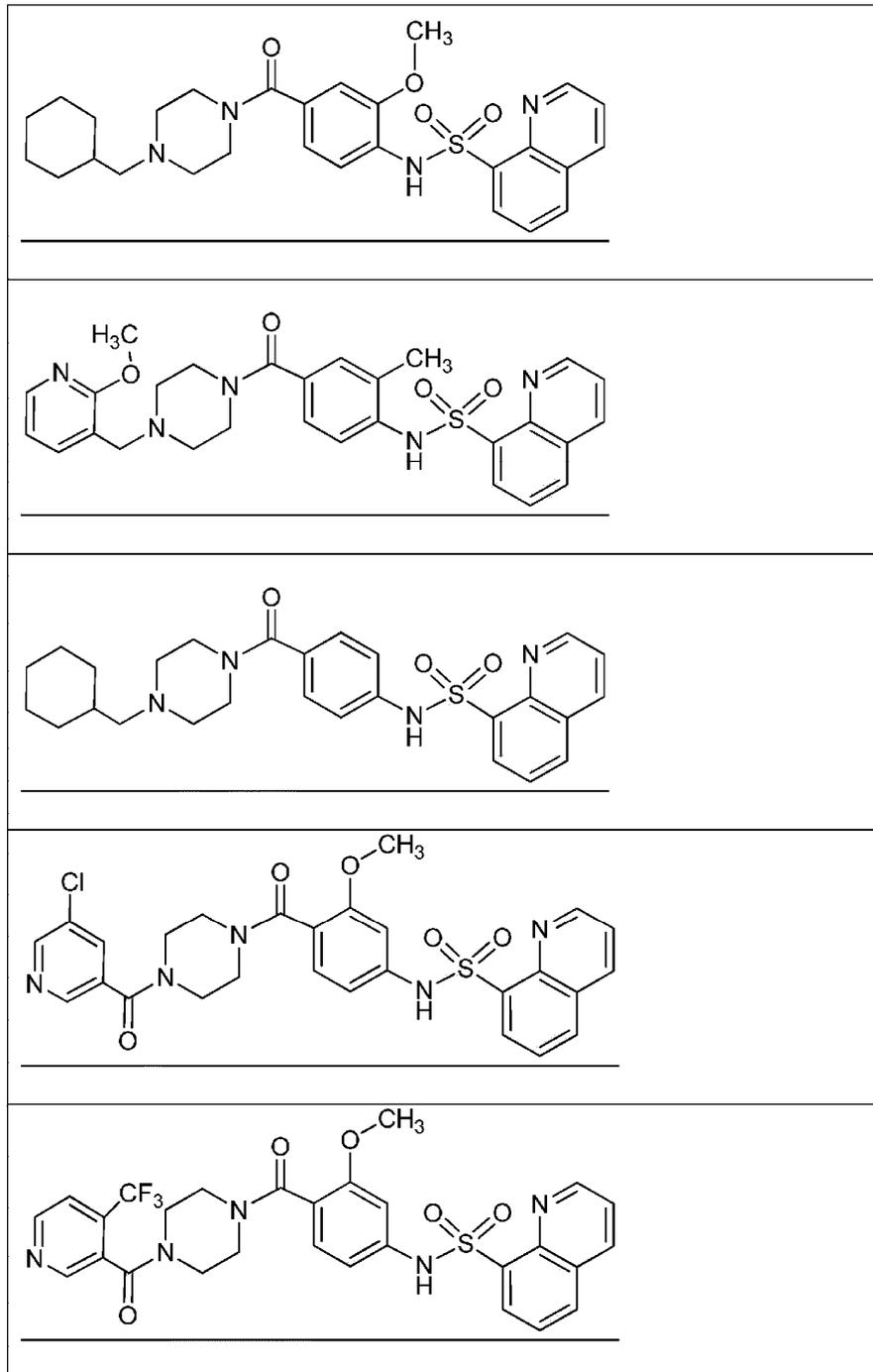


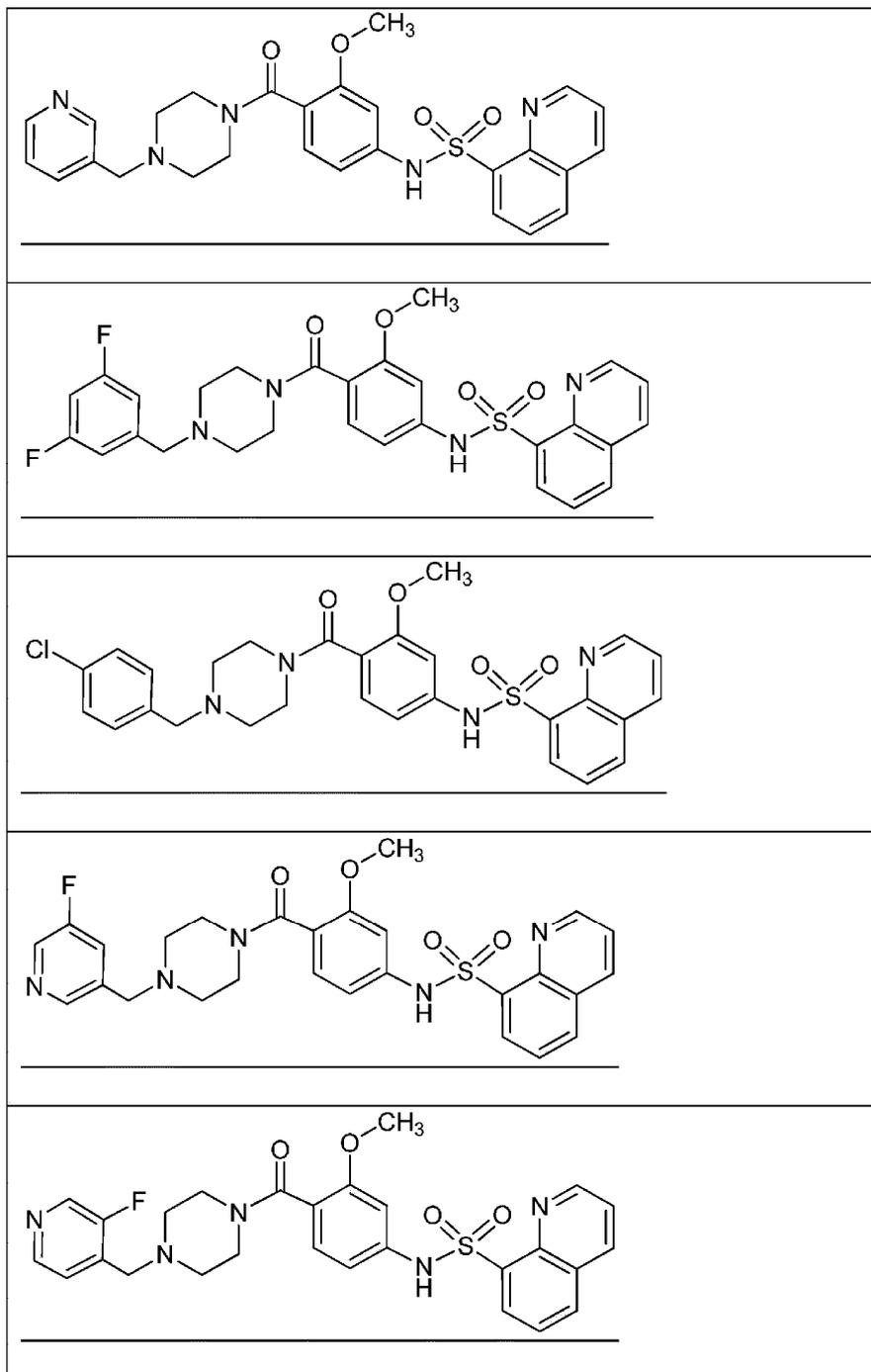


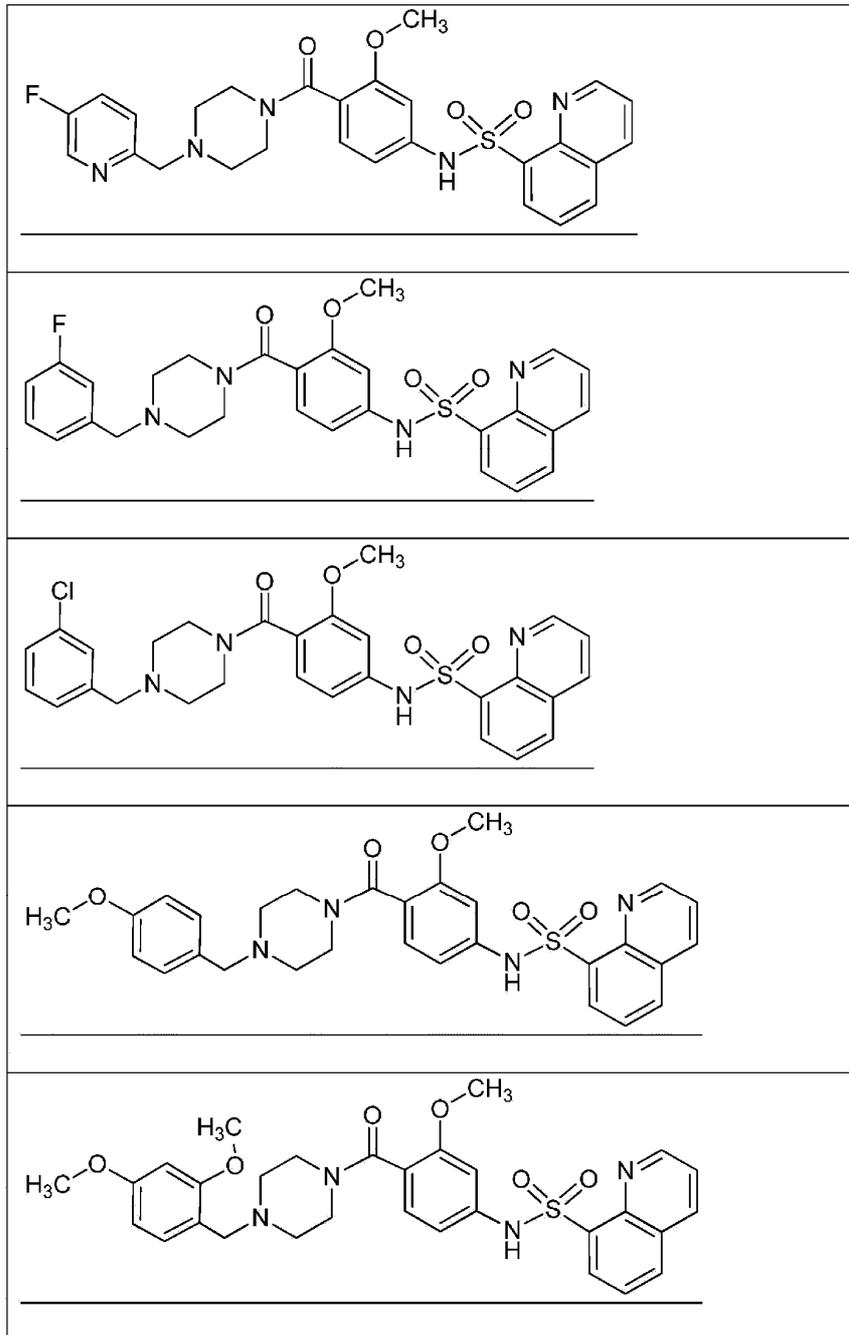


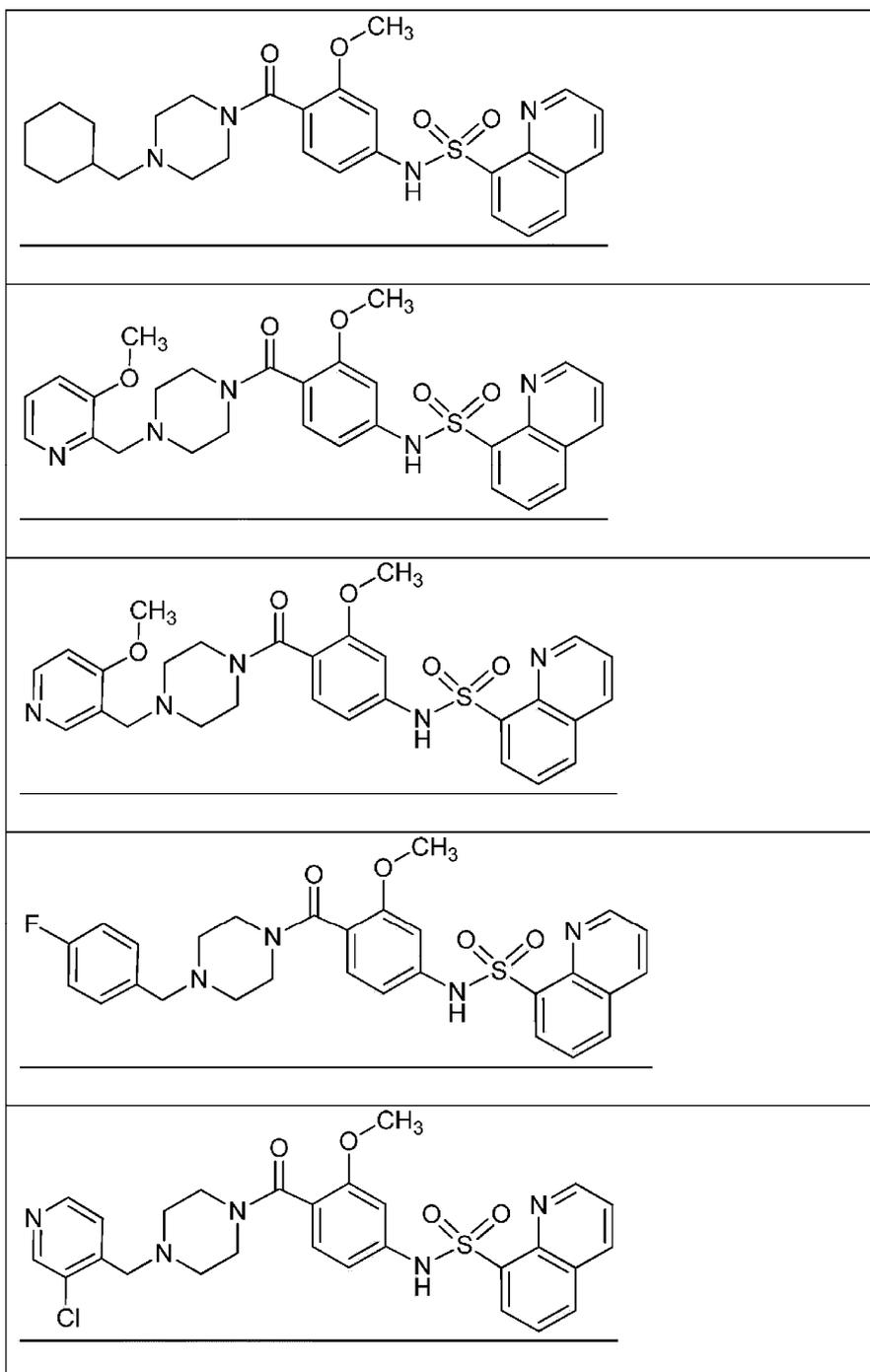


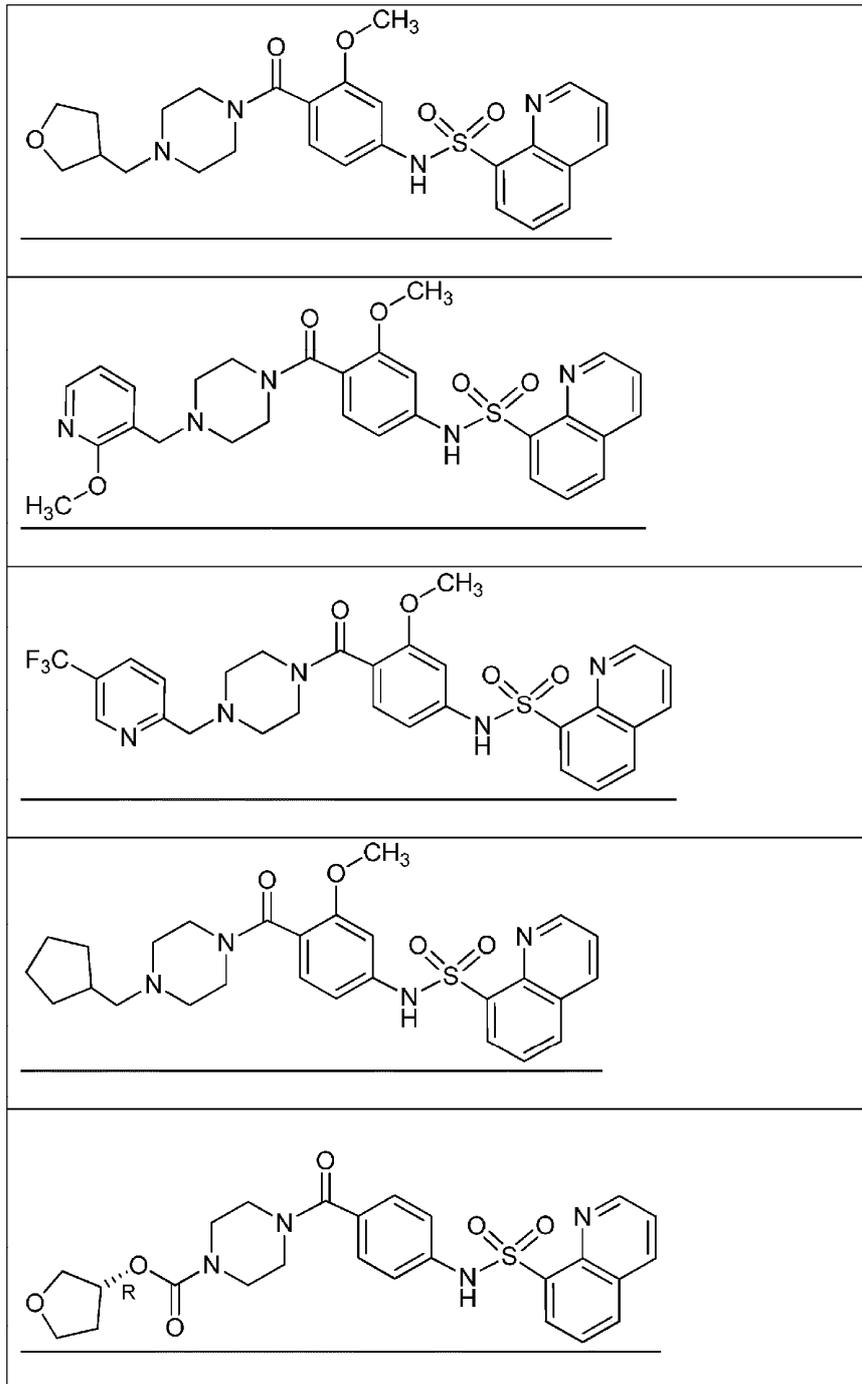


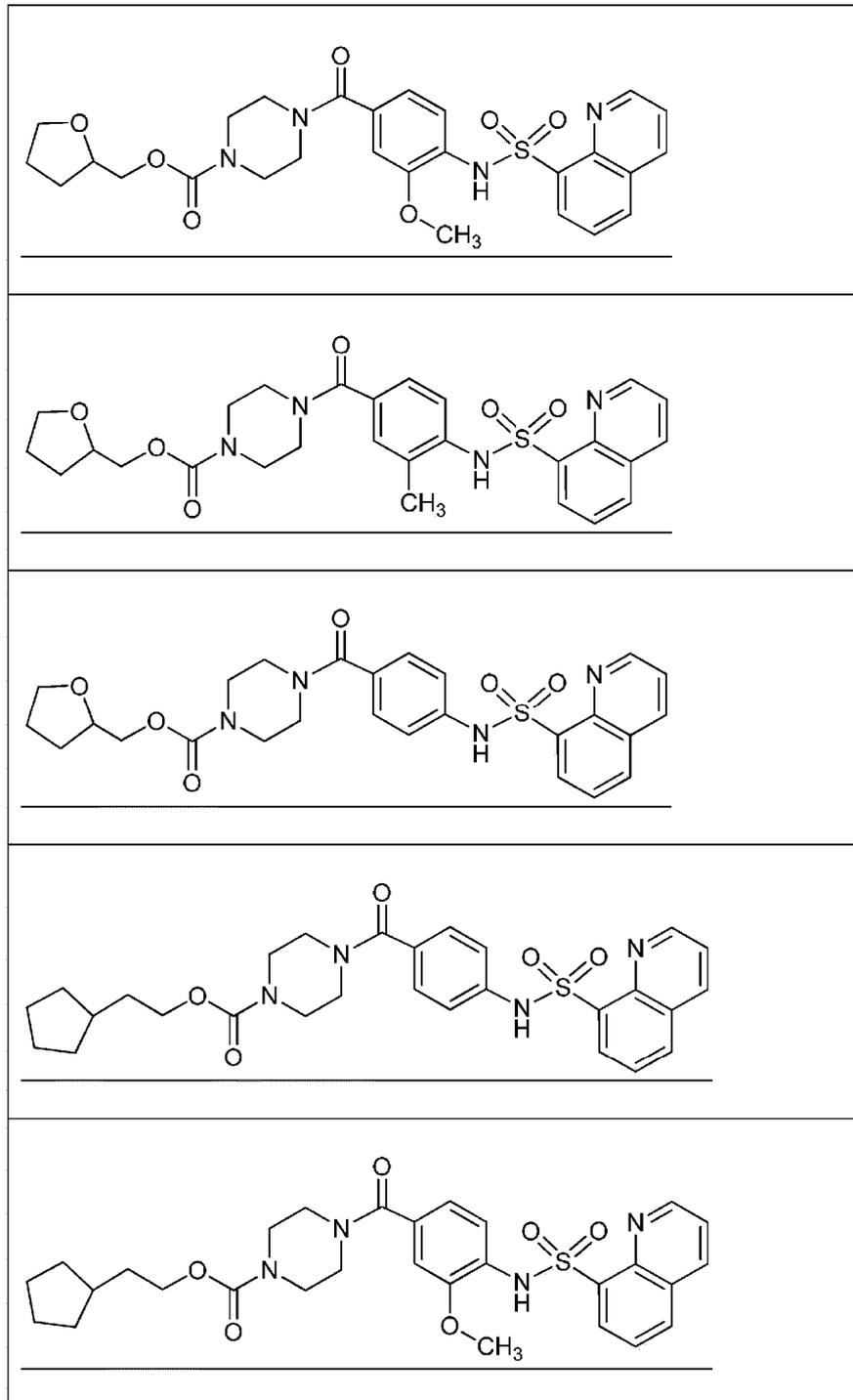


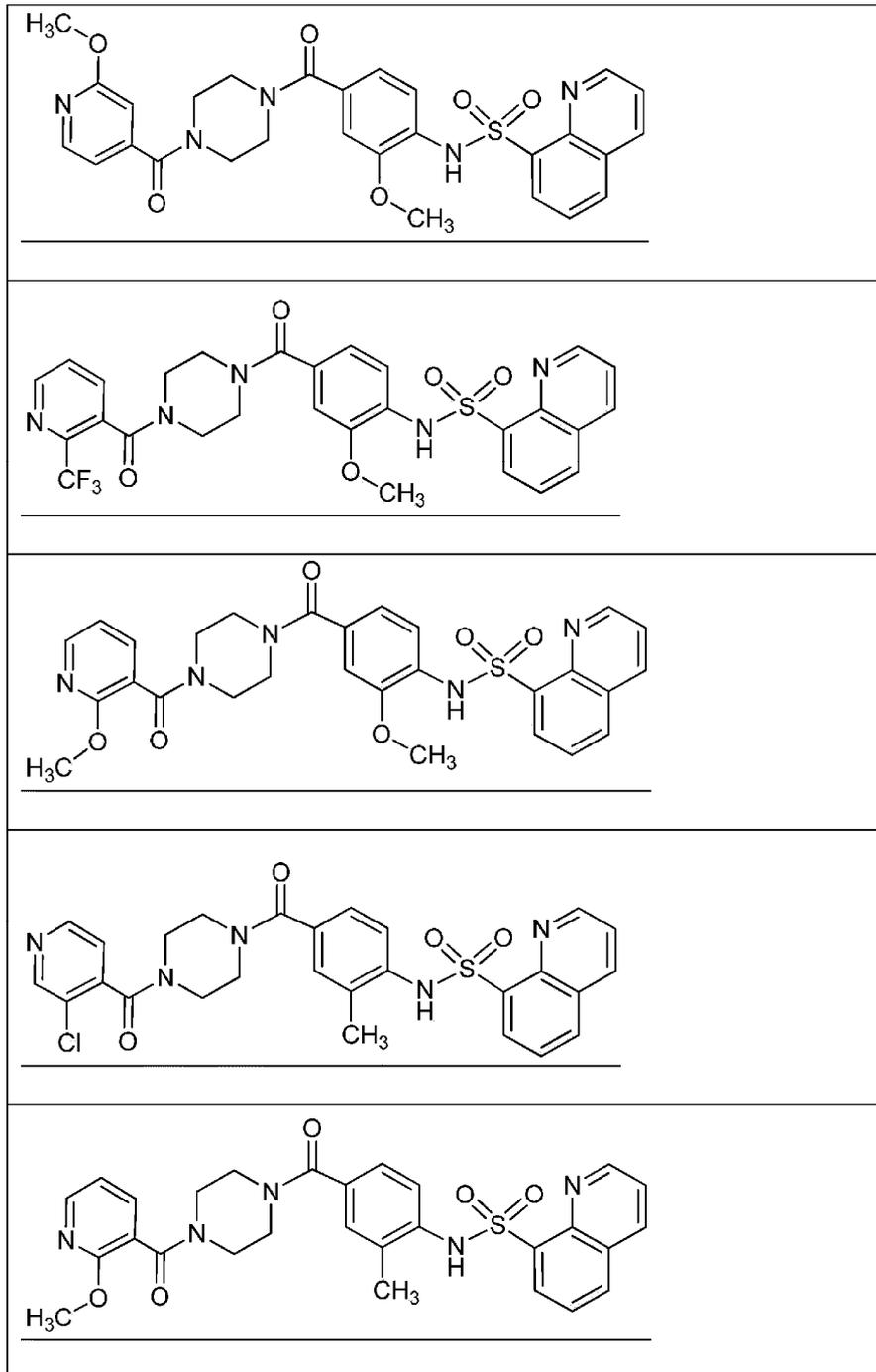


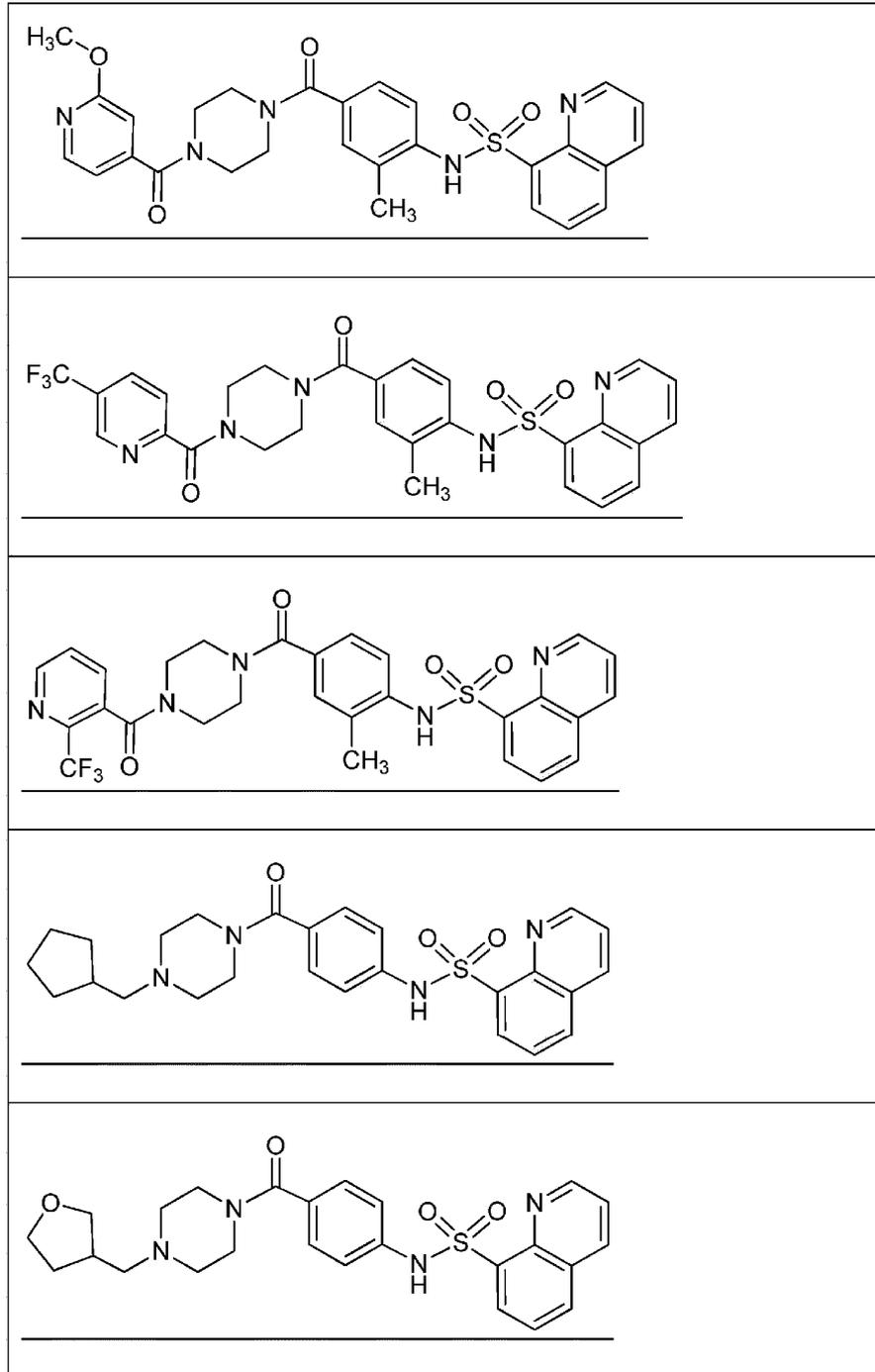


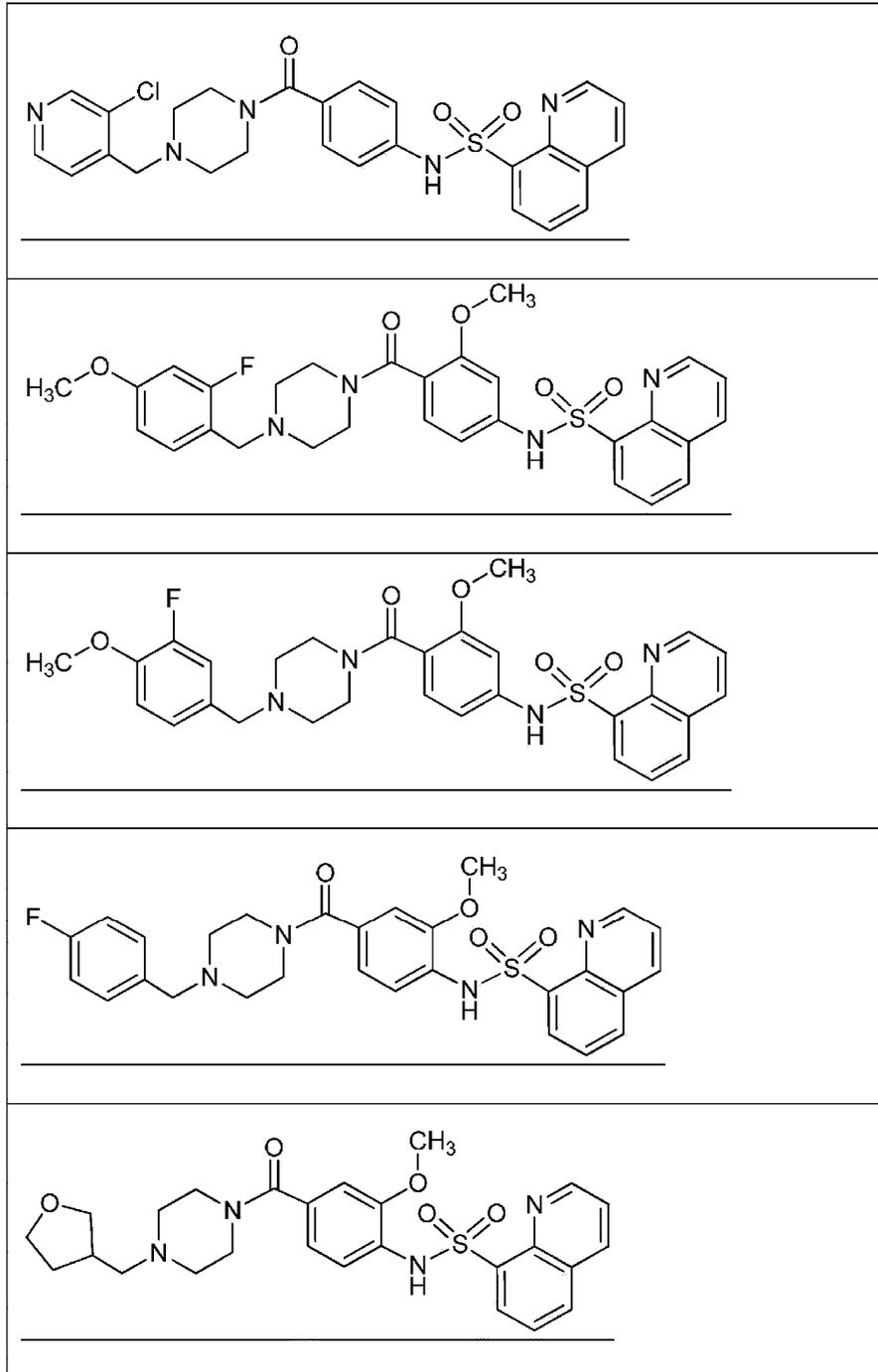


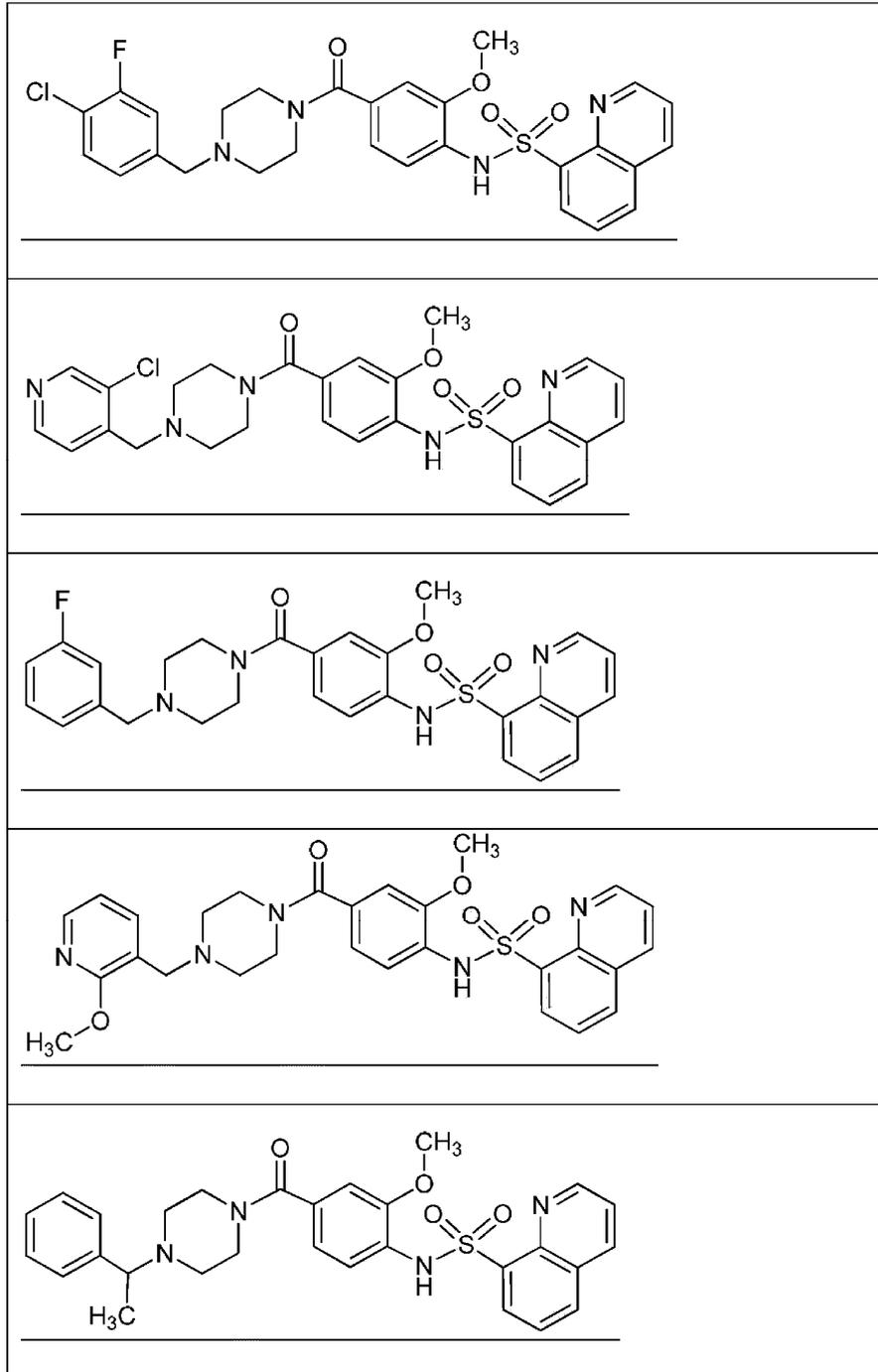


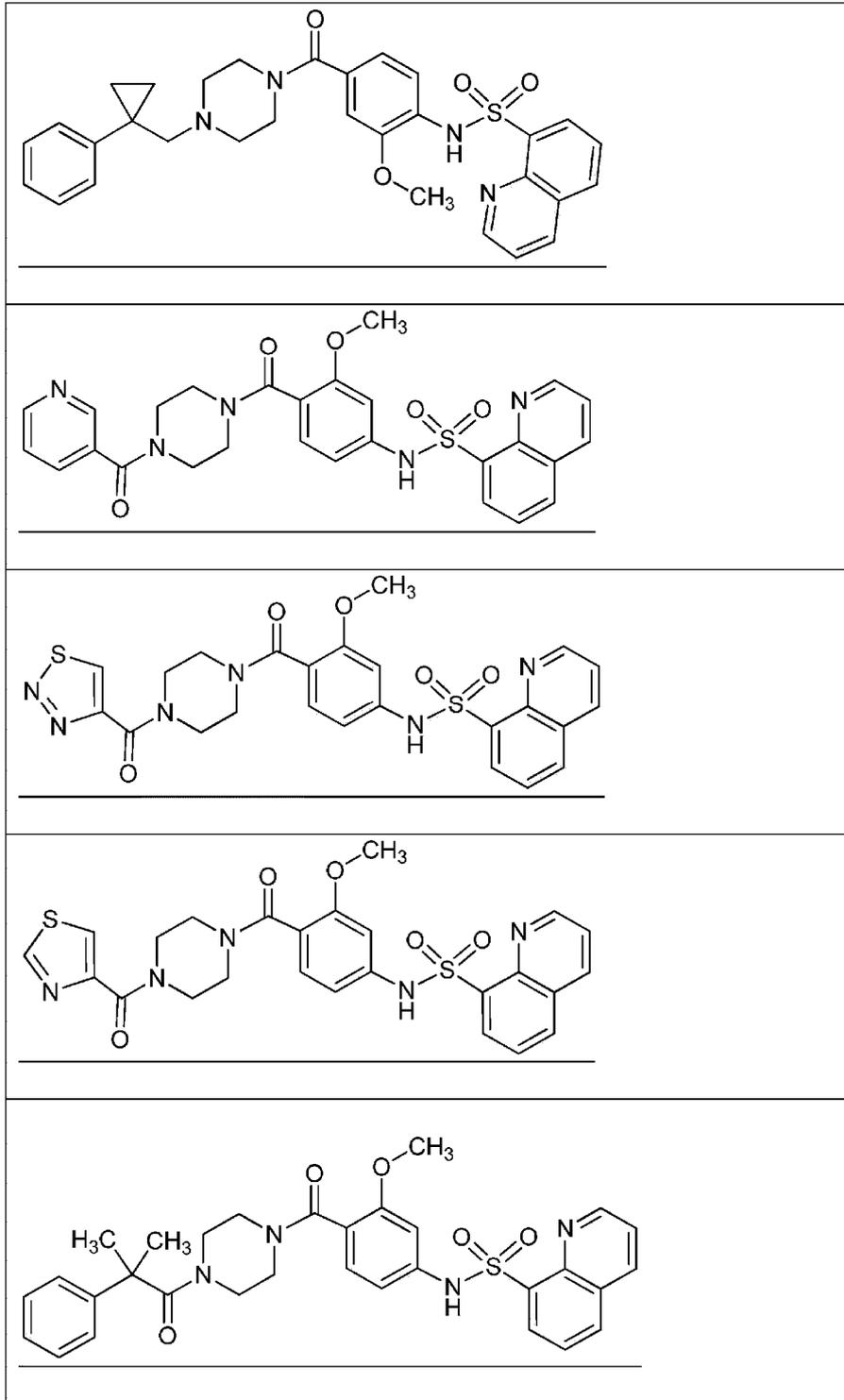


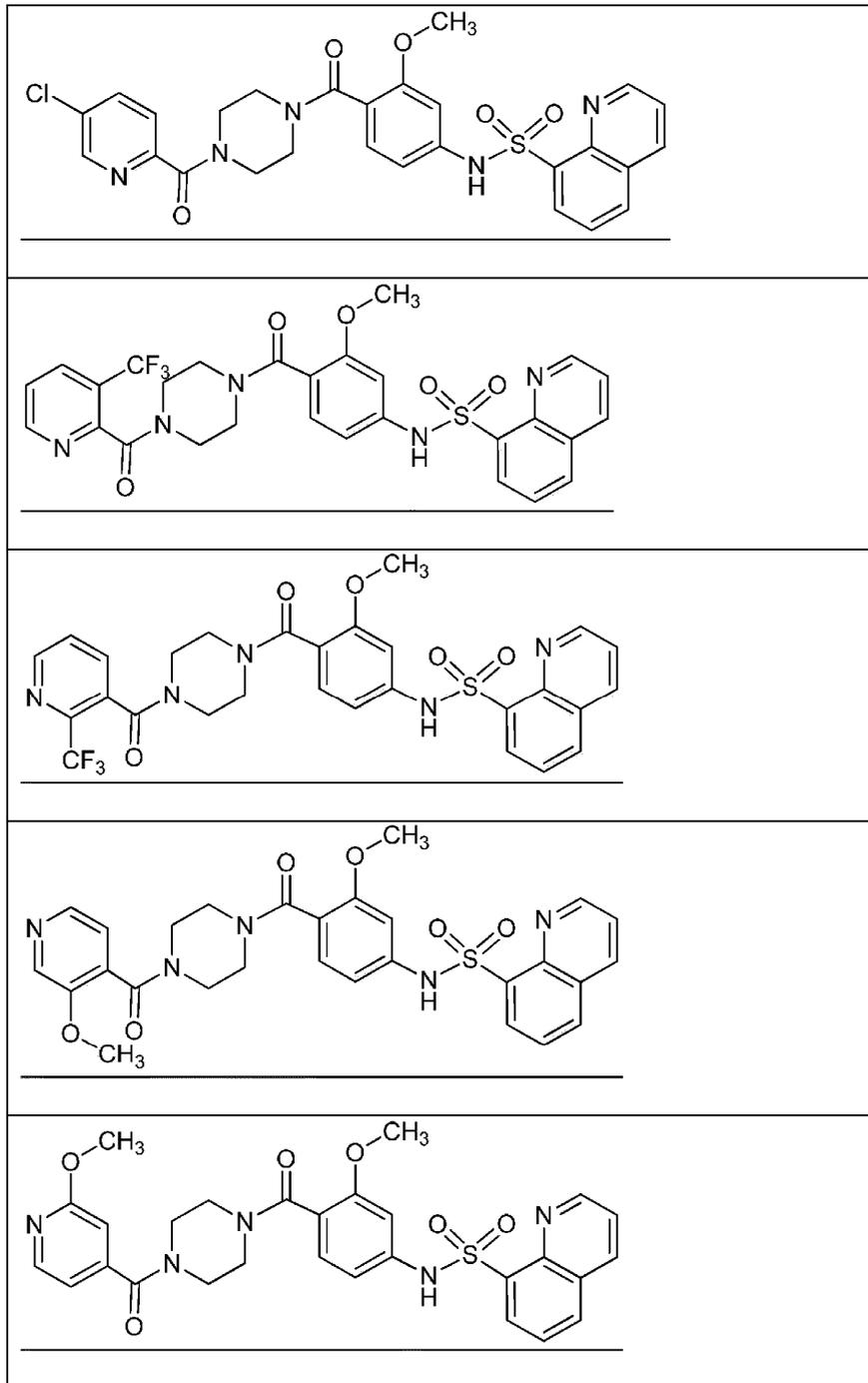


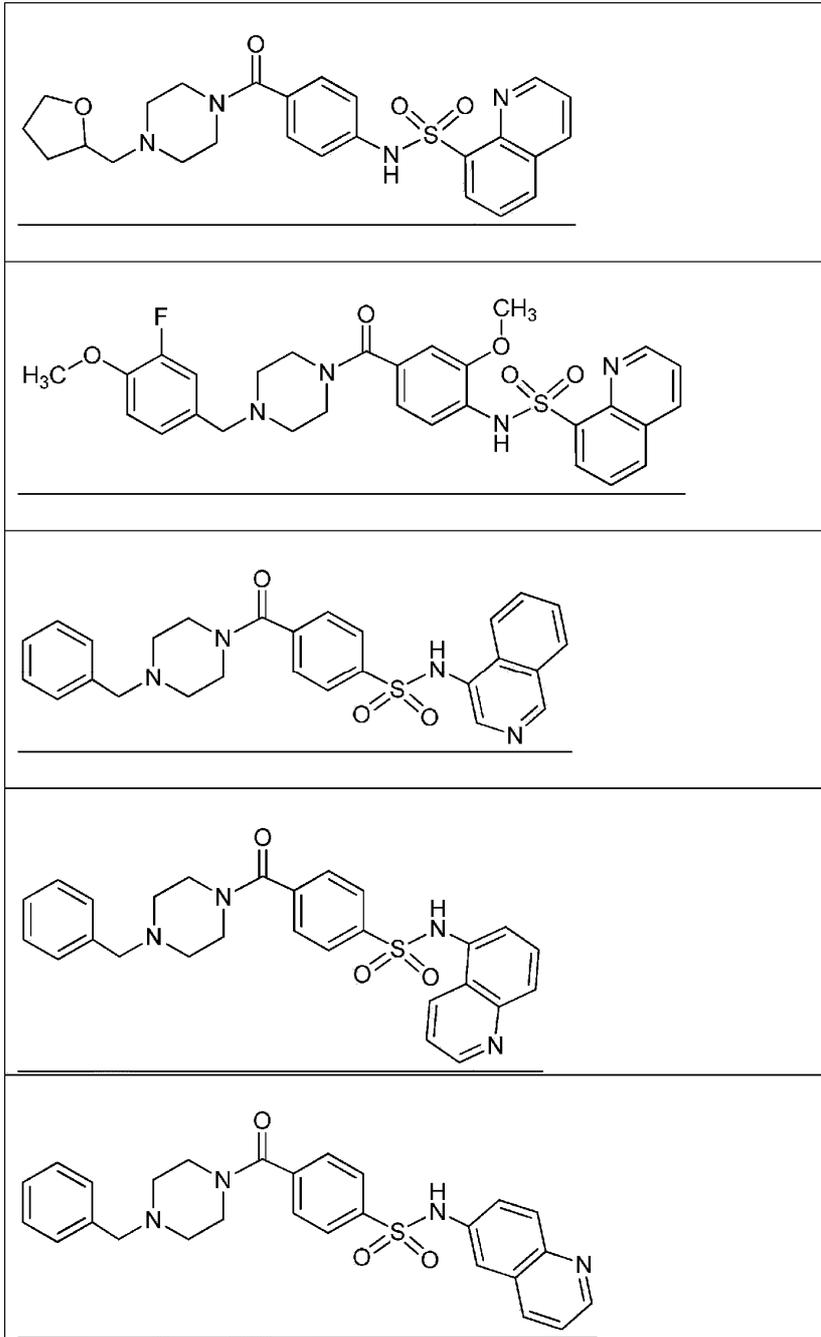


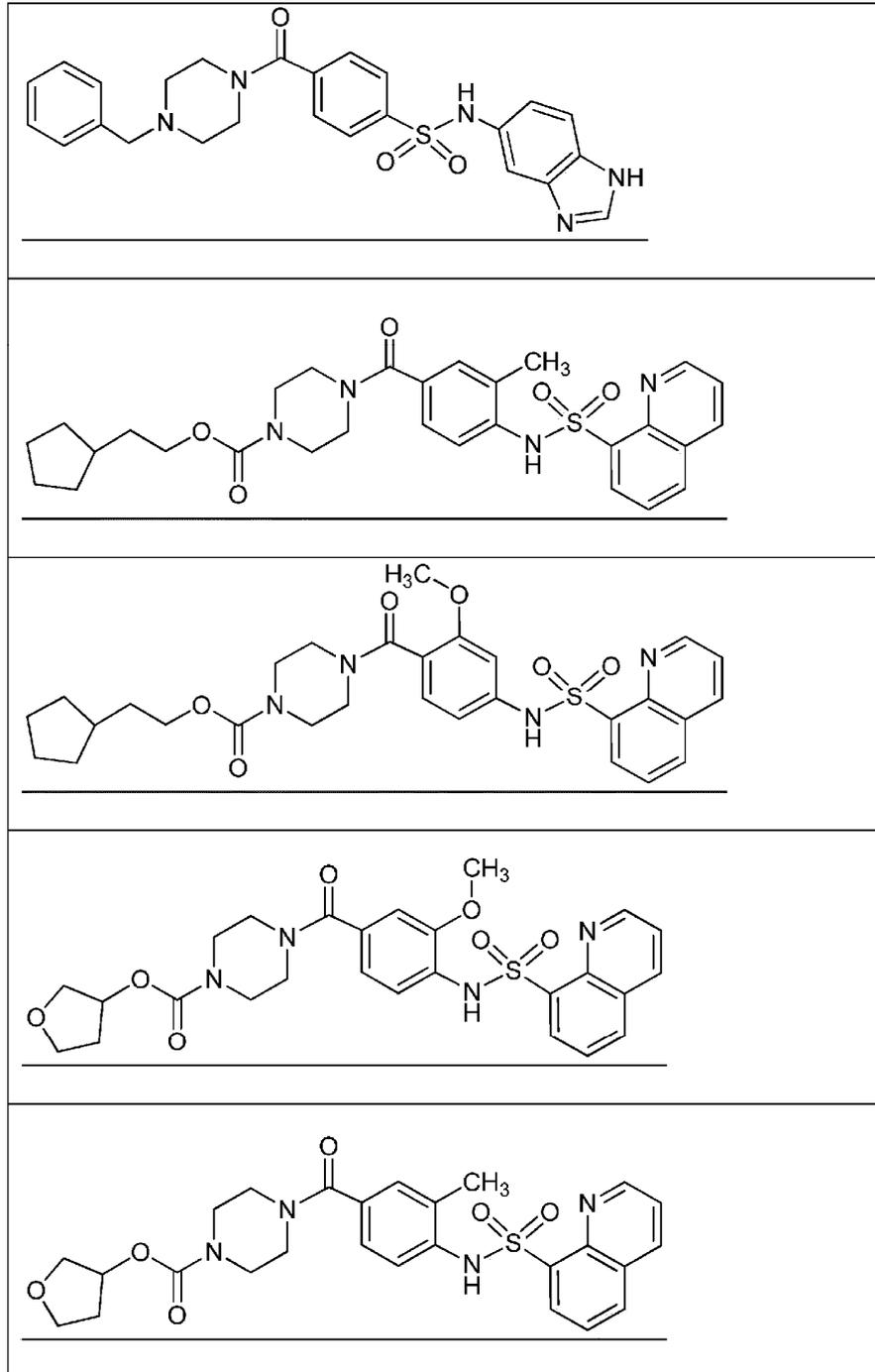


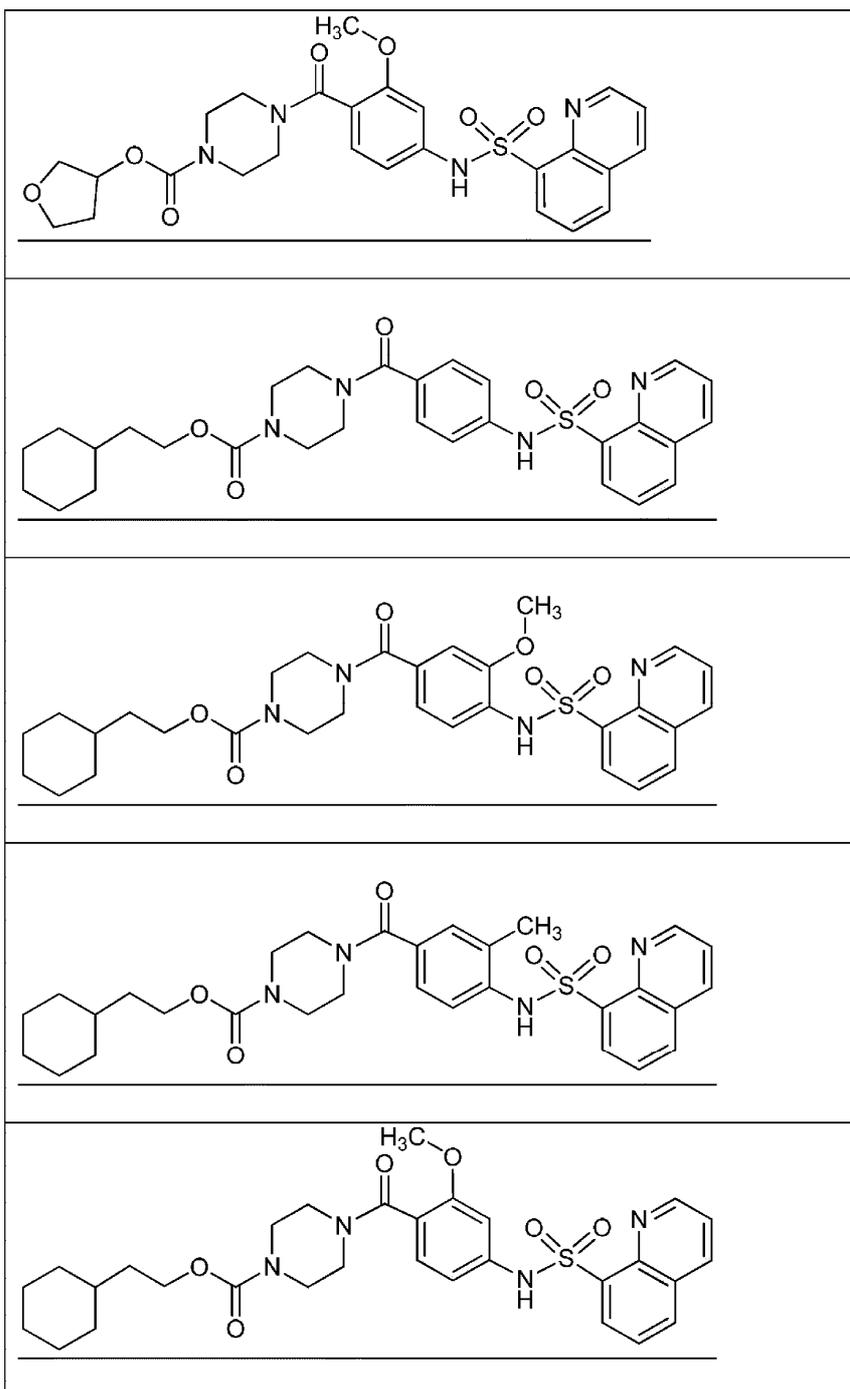


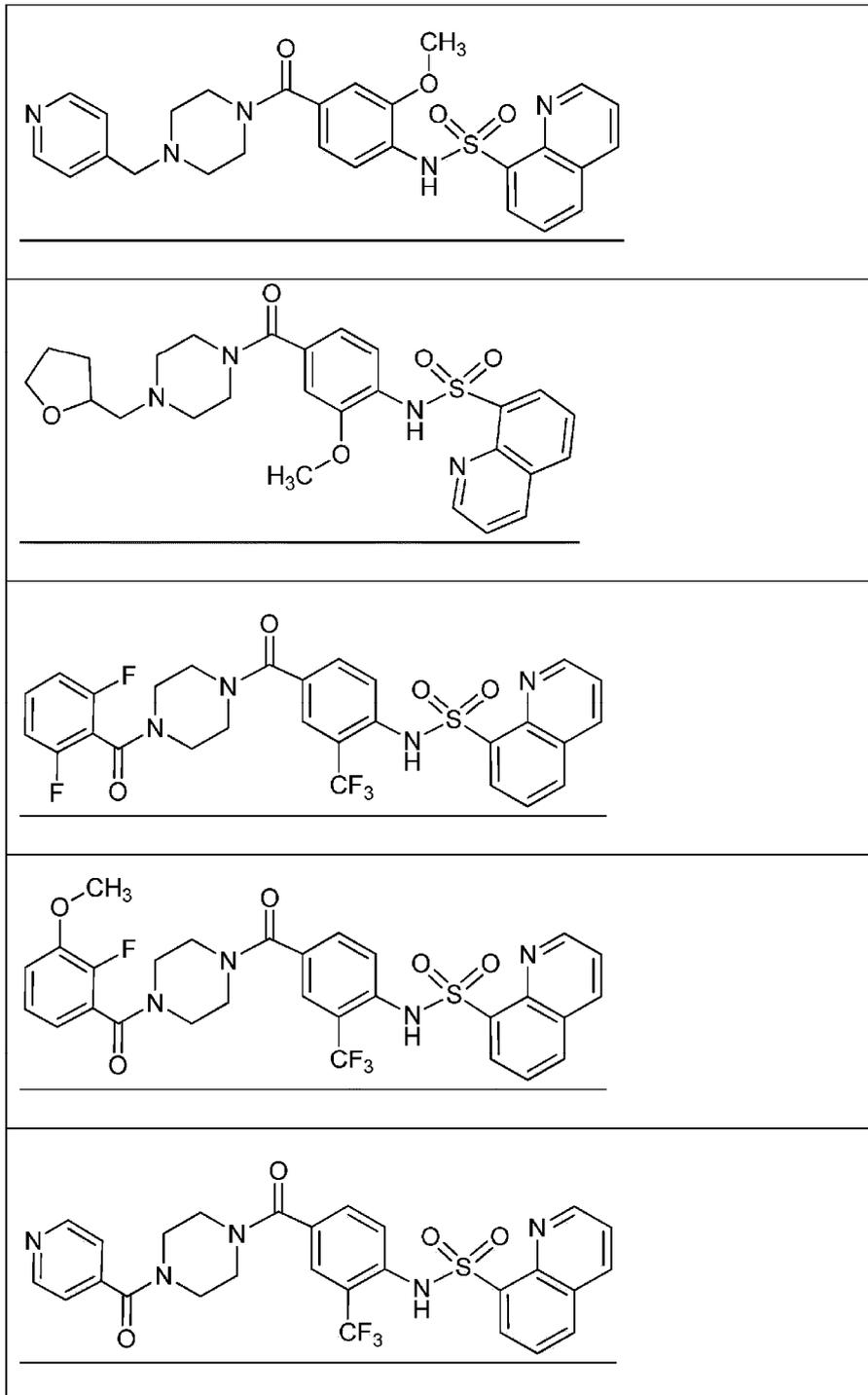


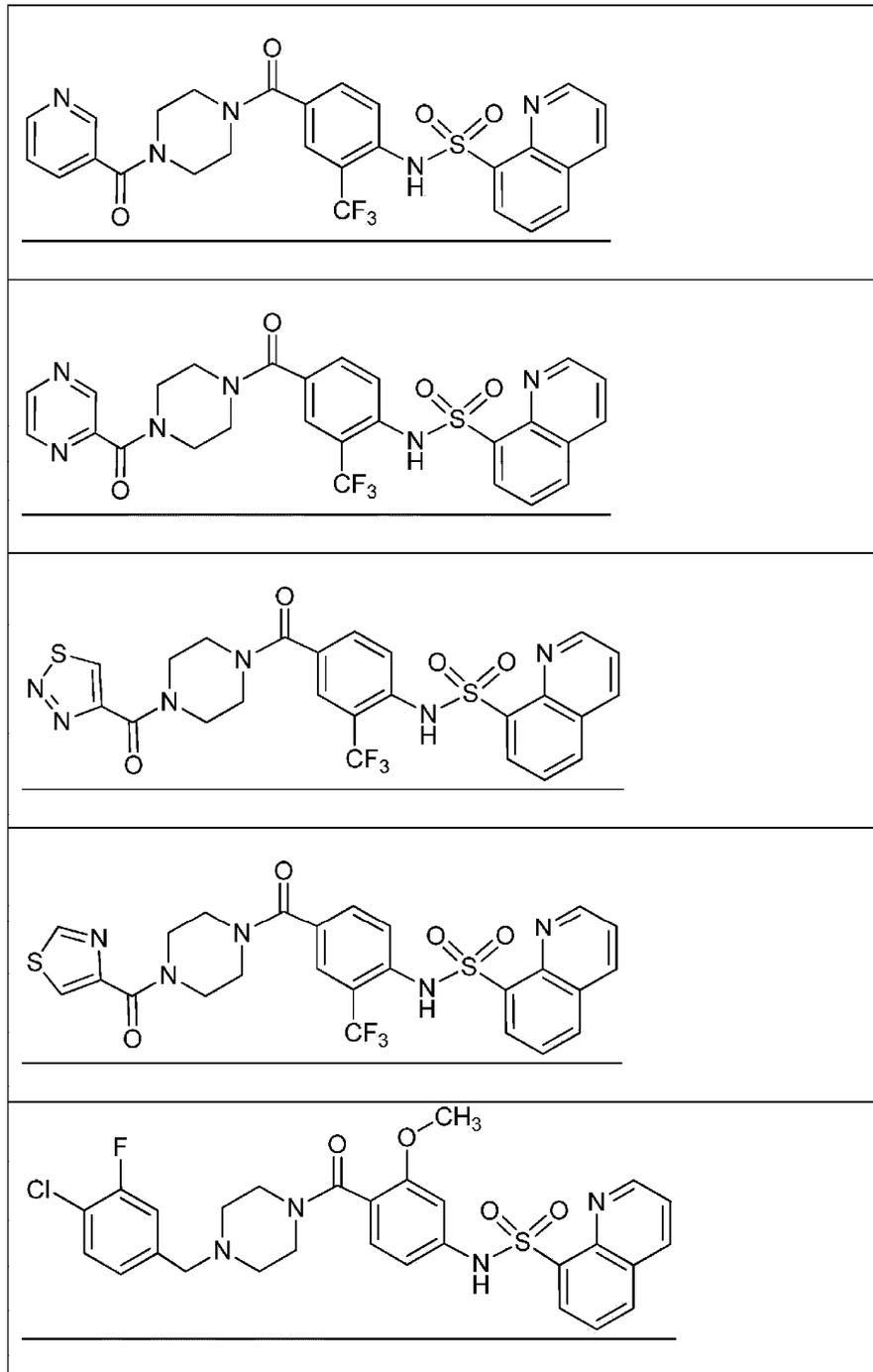


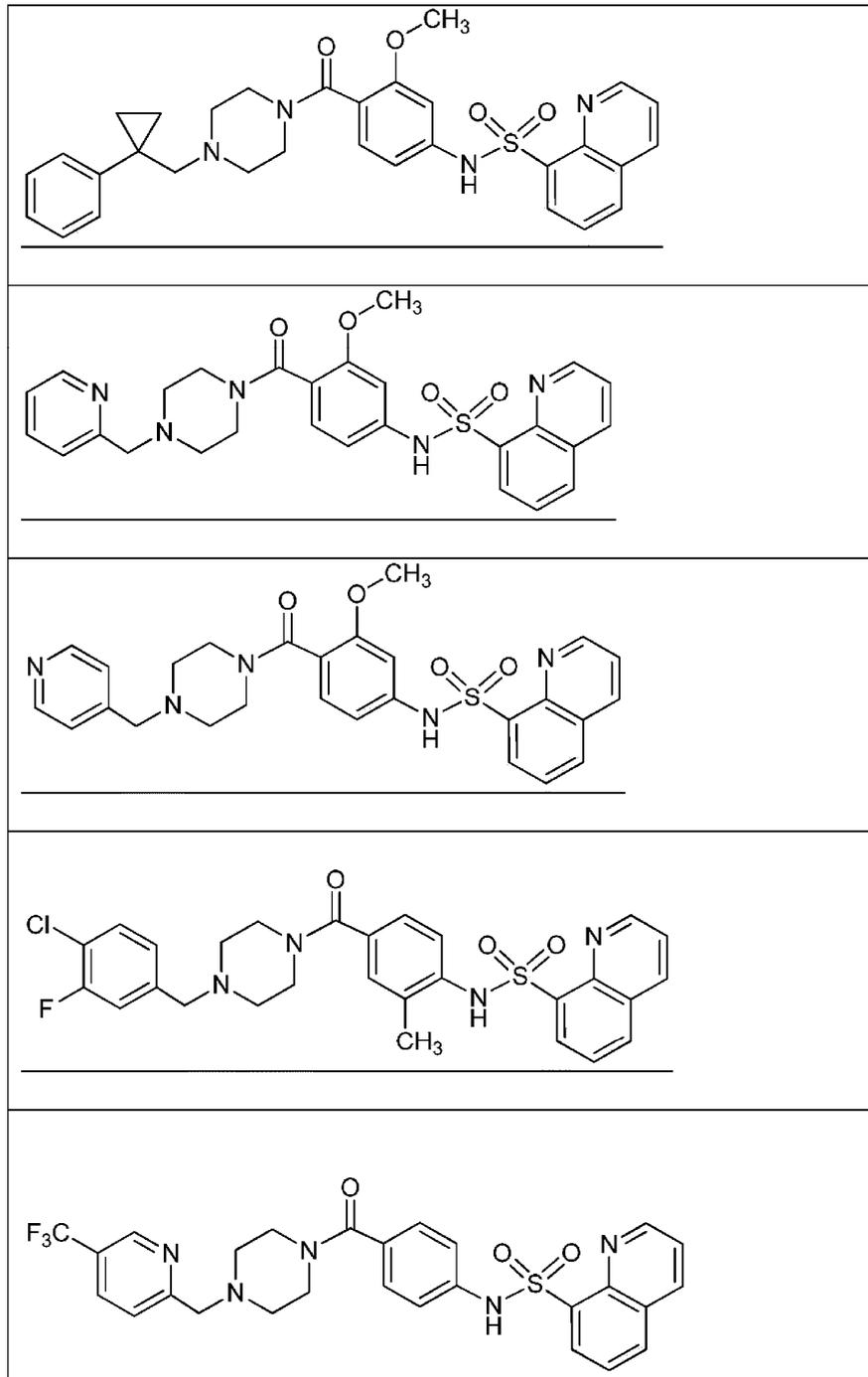


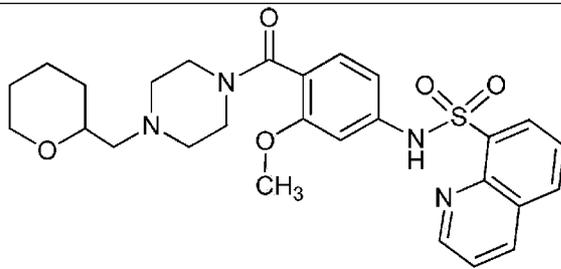
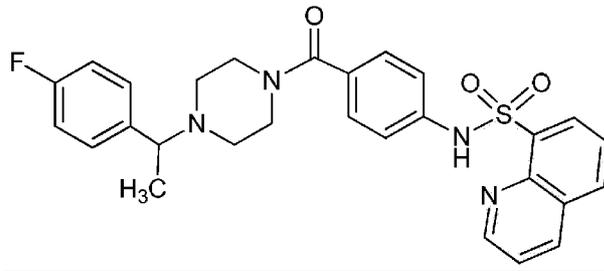
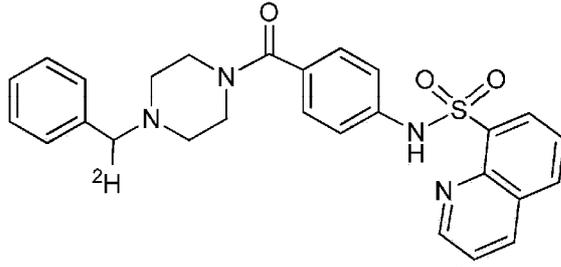
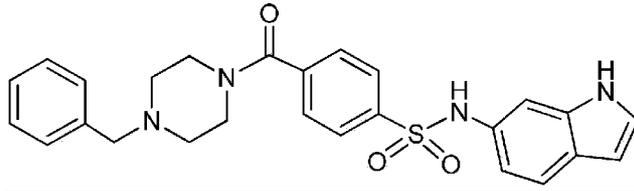


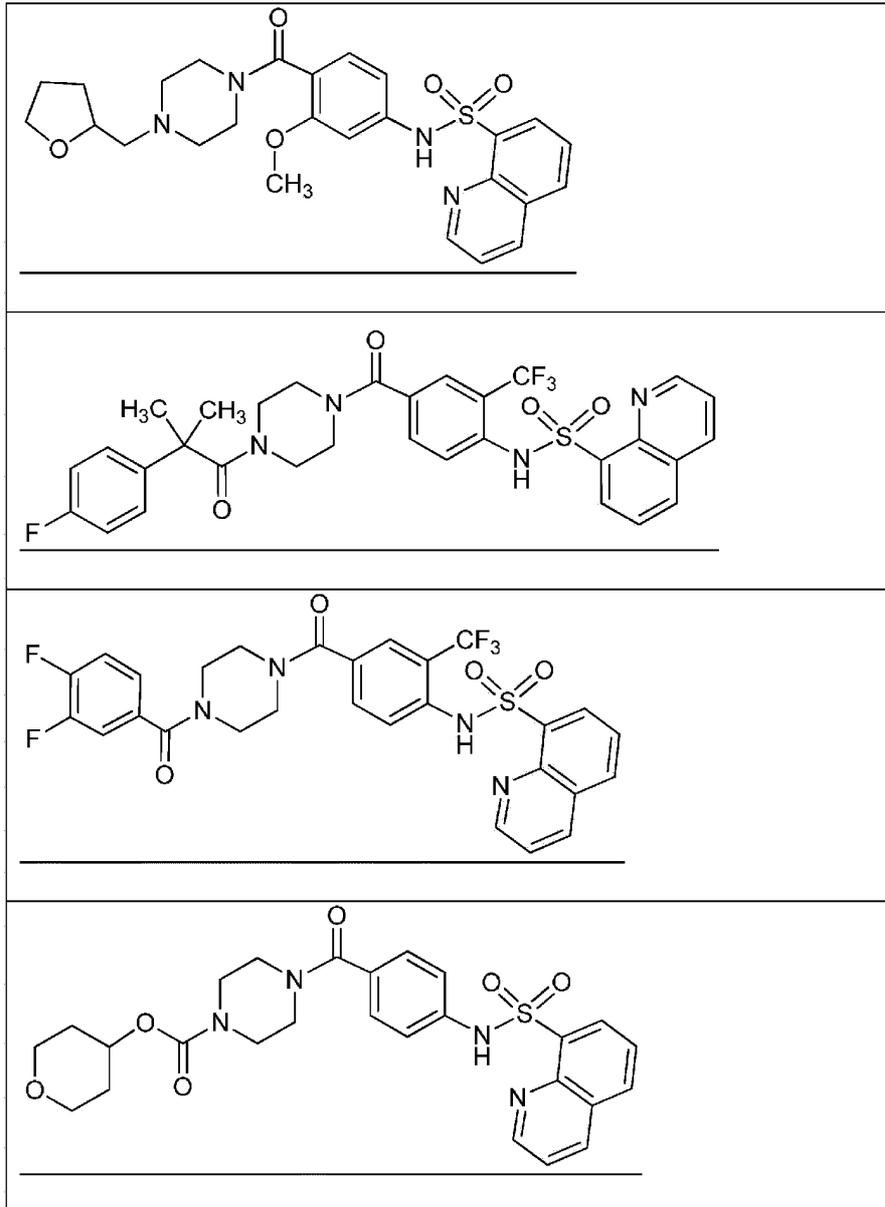


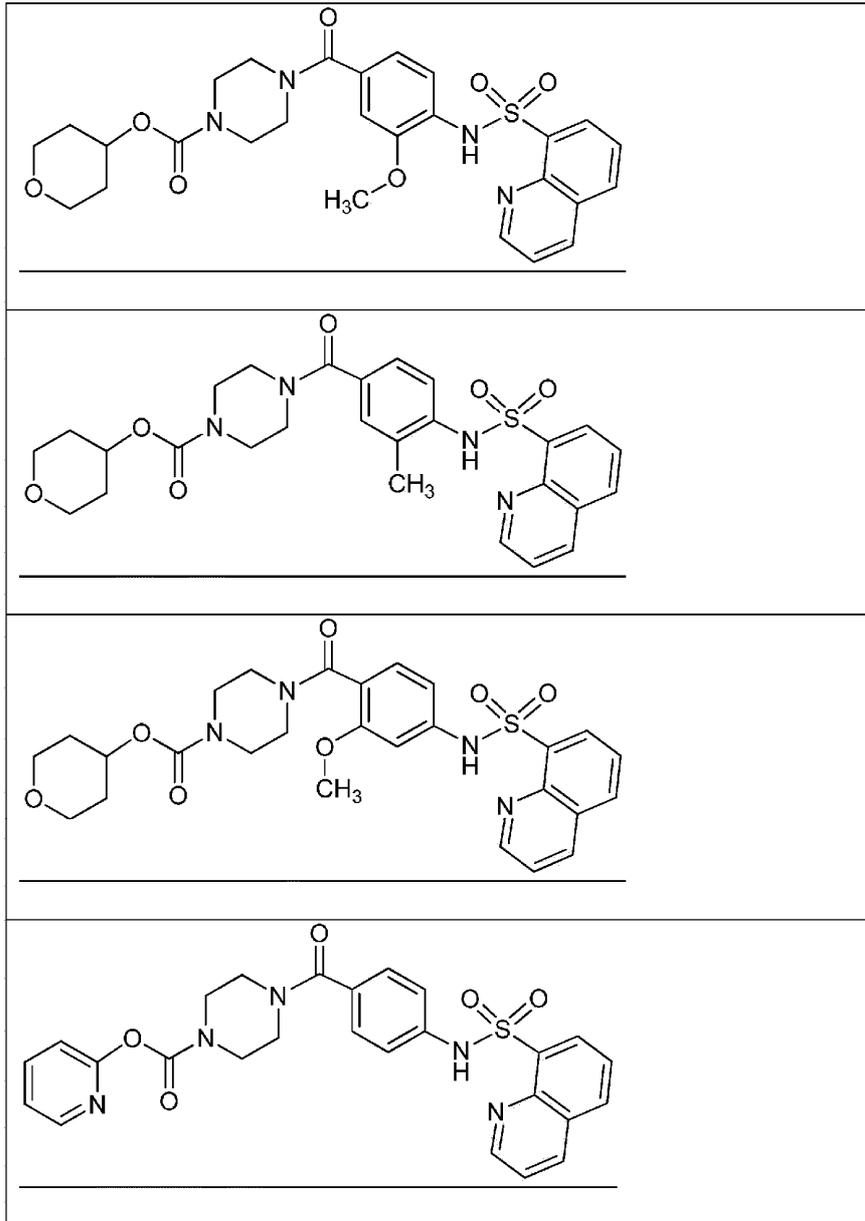




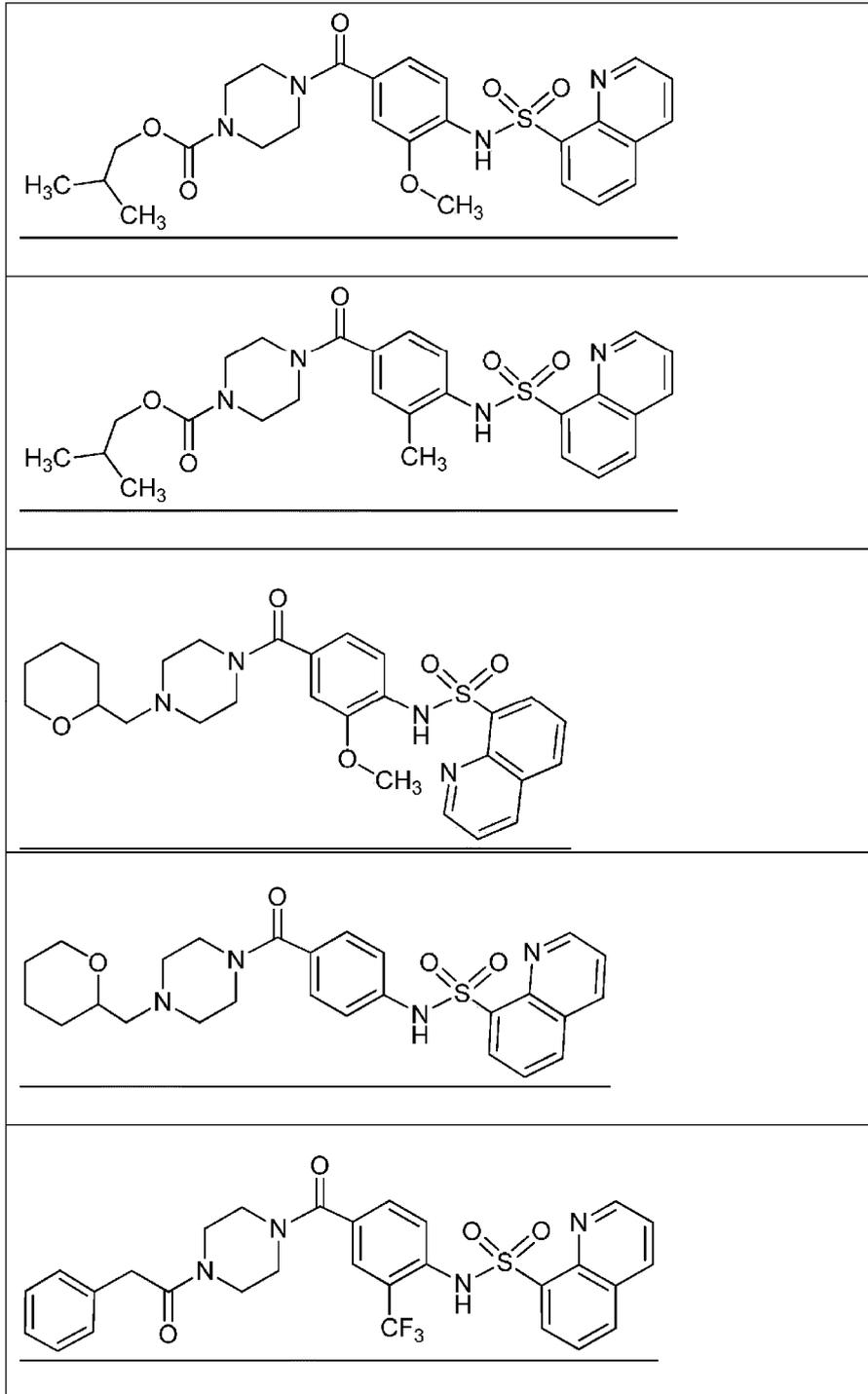


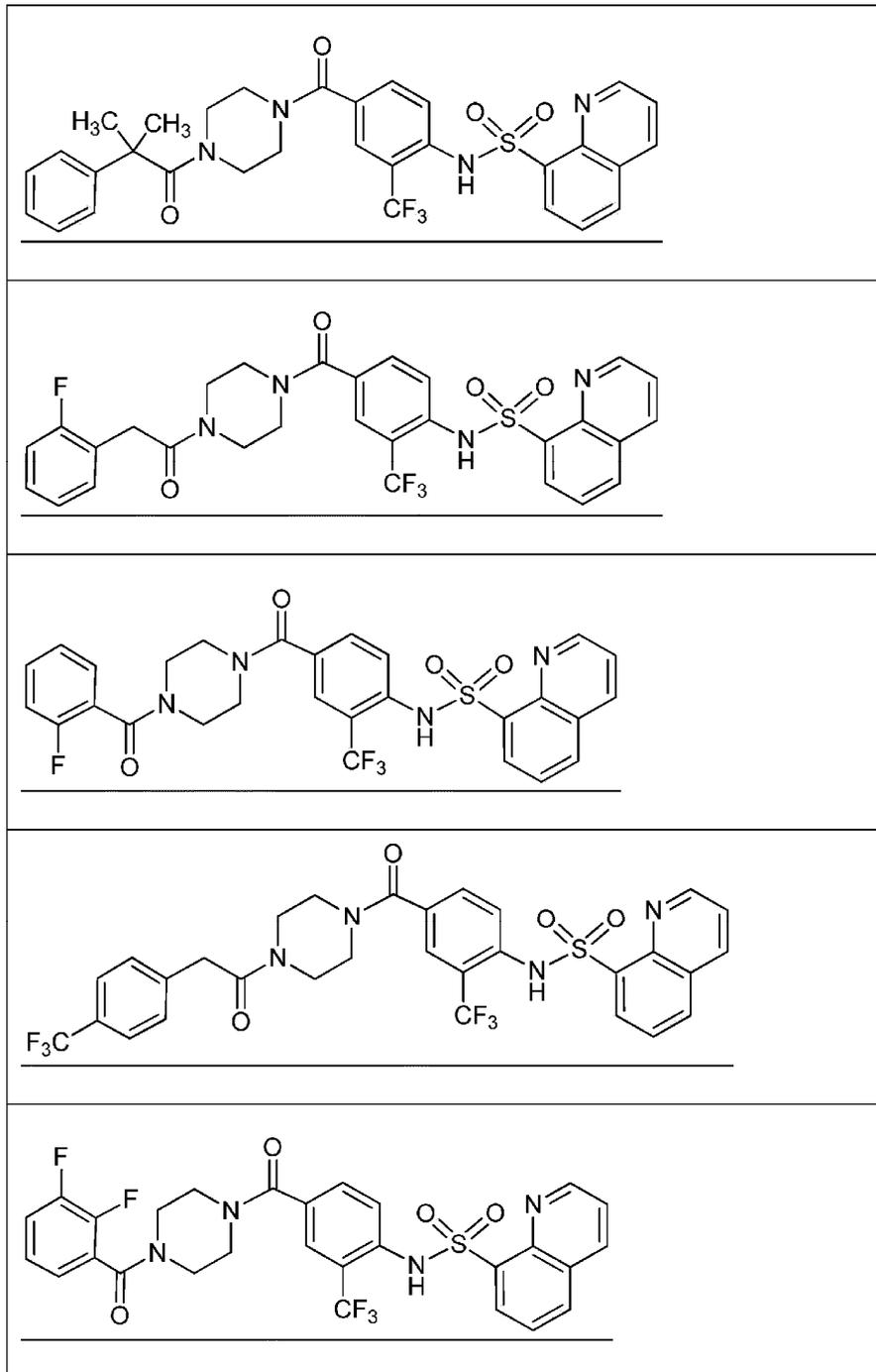


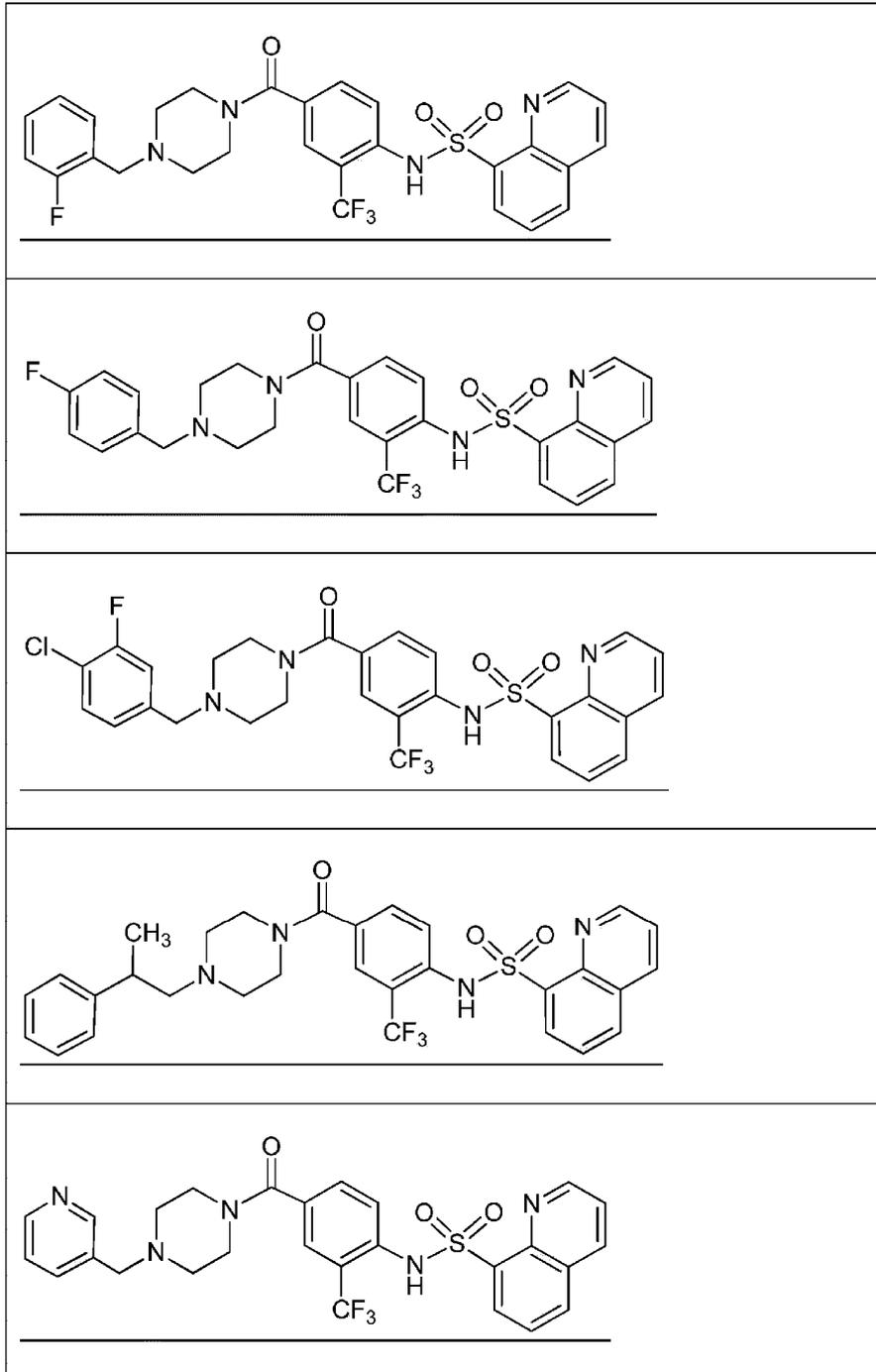


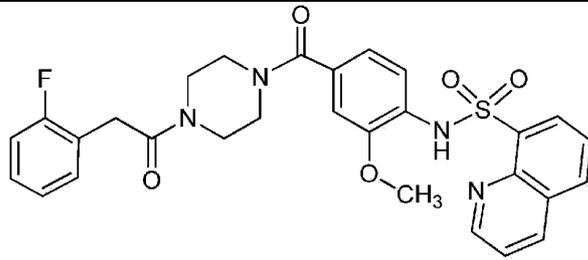
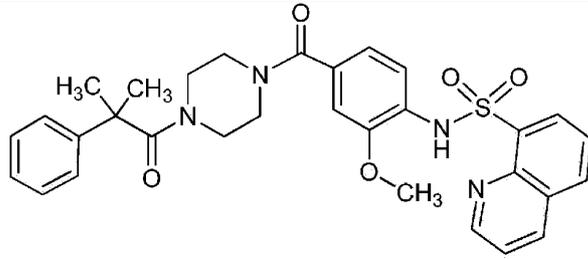
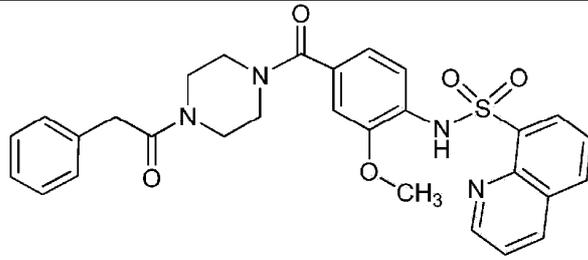
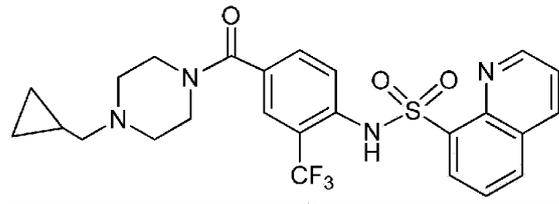


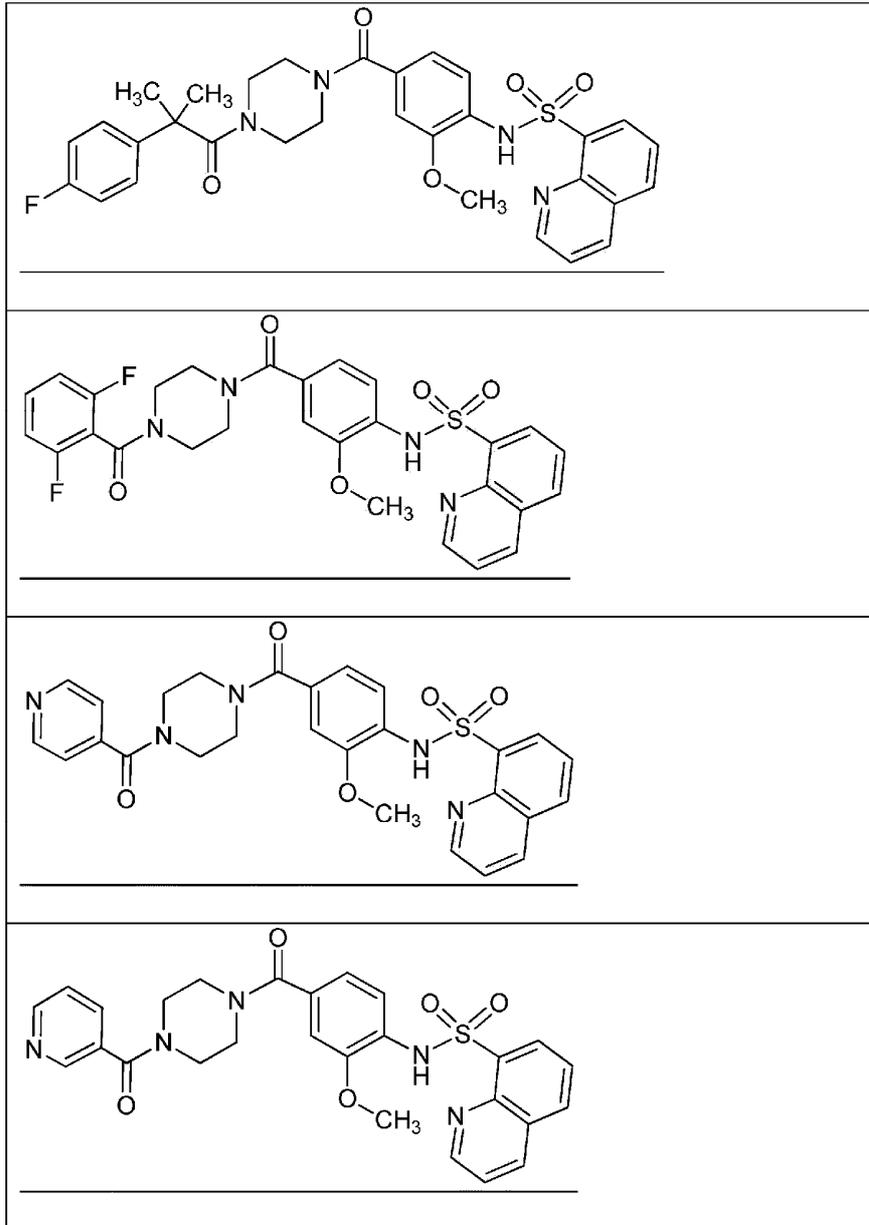
	<p>Quiral</p>
	<p>Quiral</p>
	<p>Quiral</p>

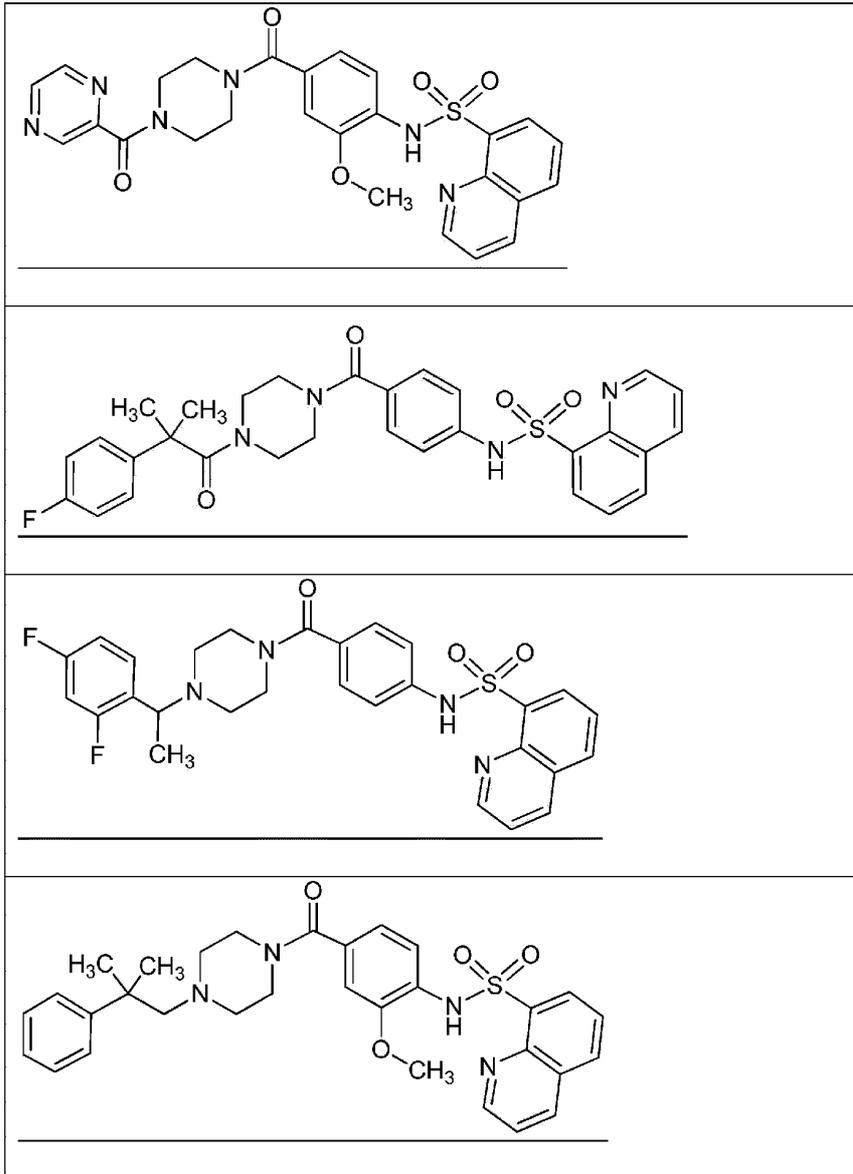


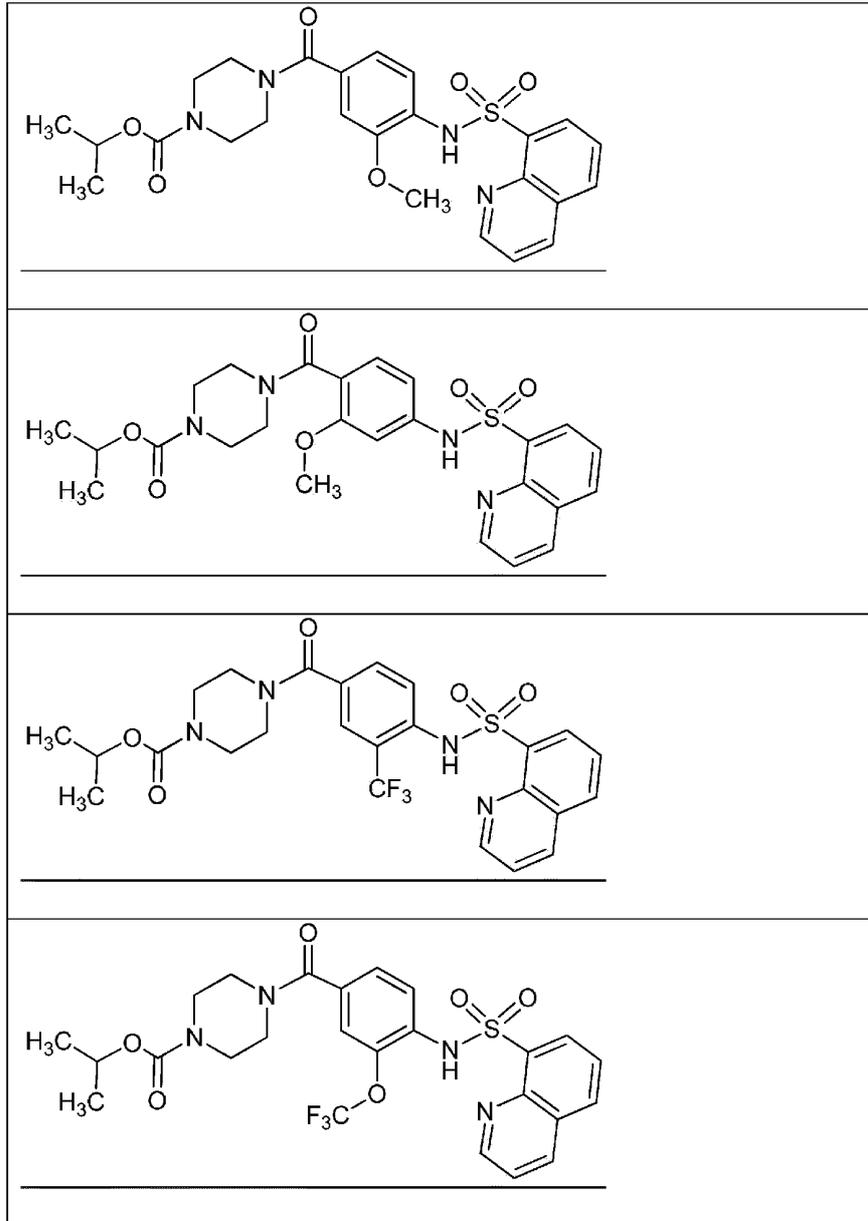


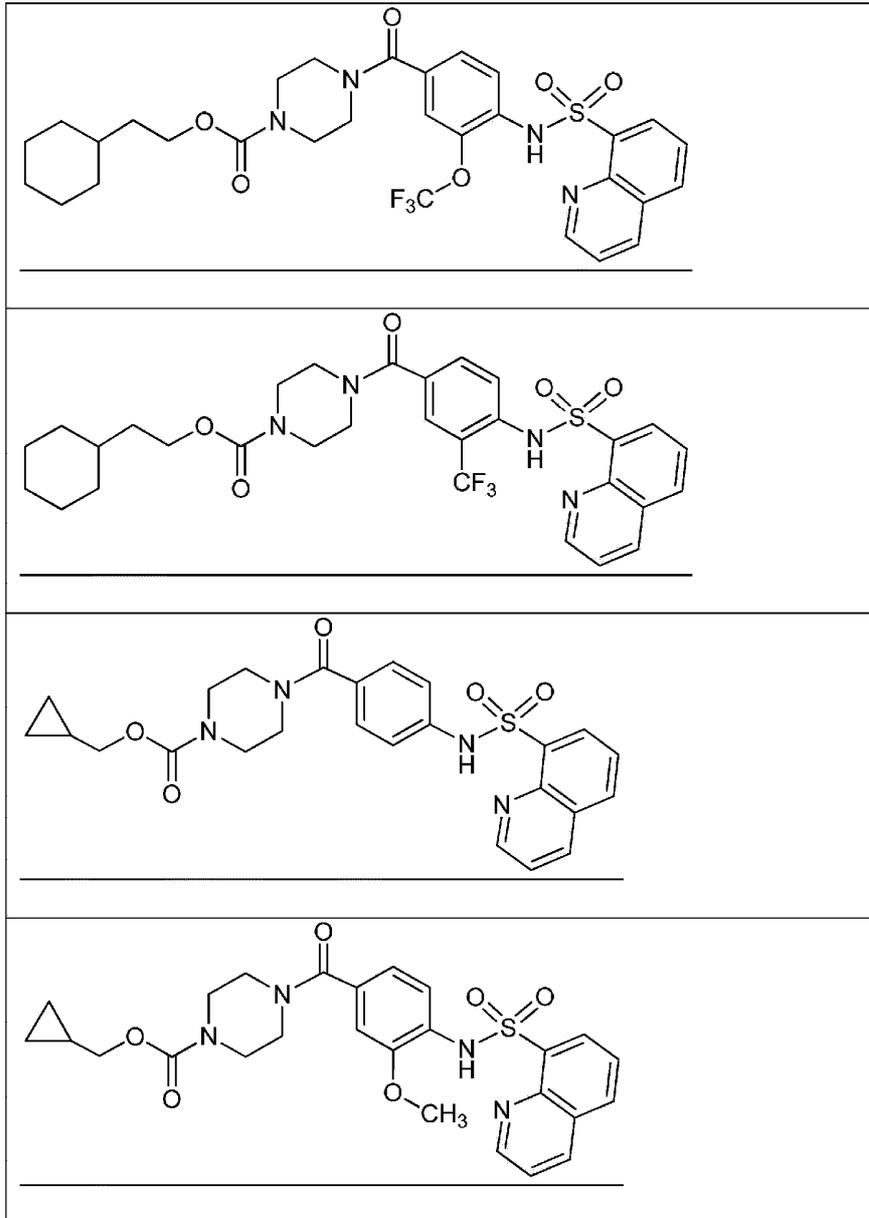


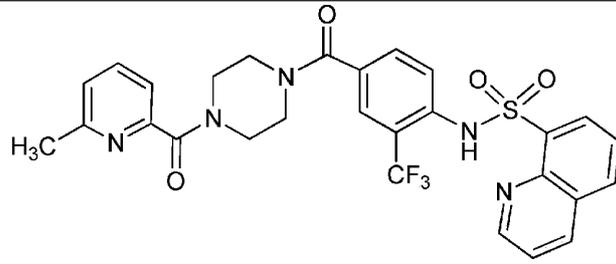
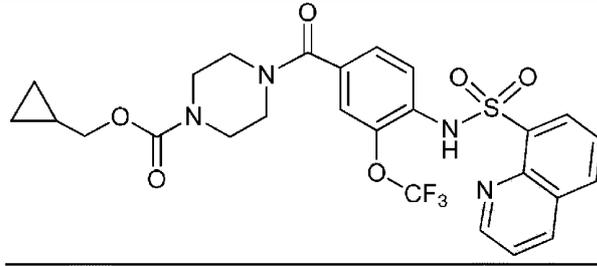
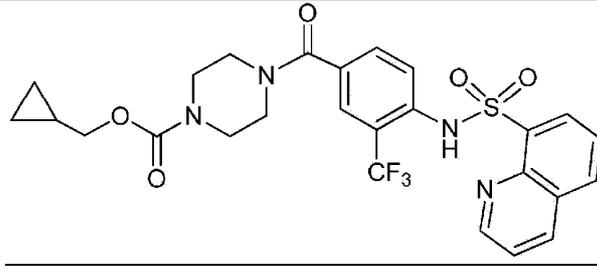
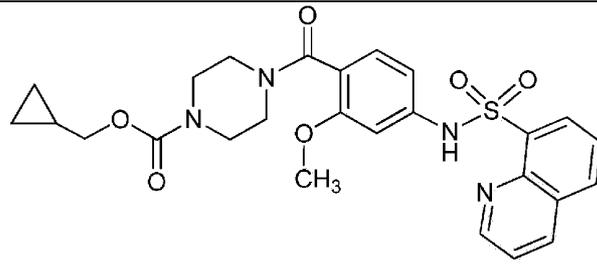


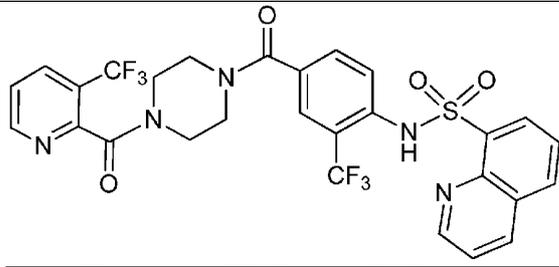
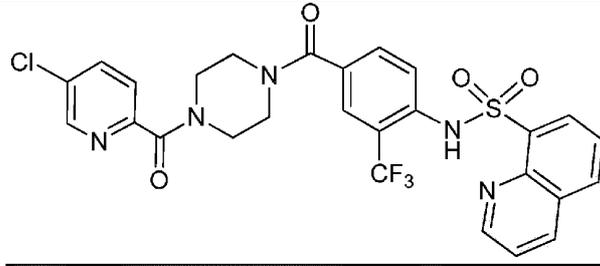
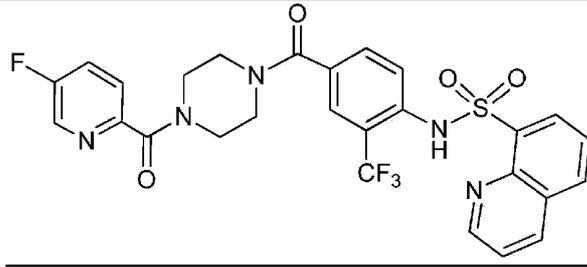
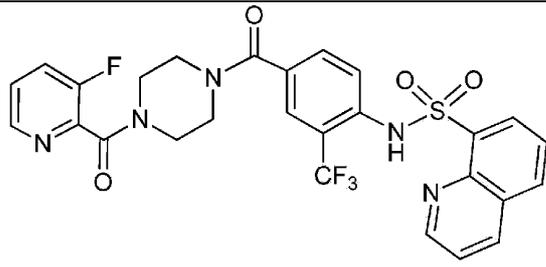


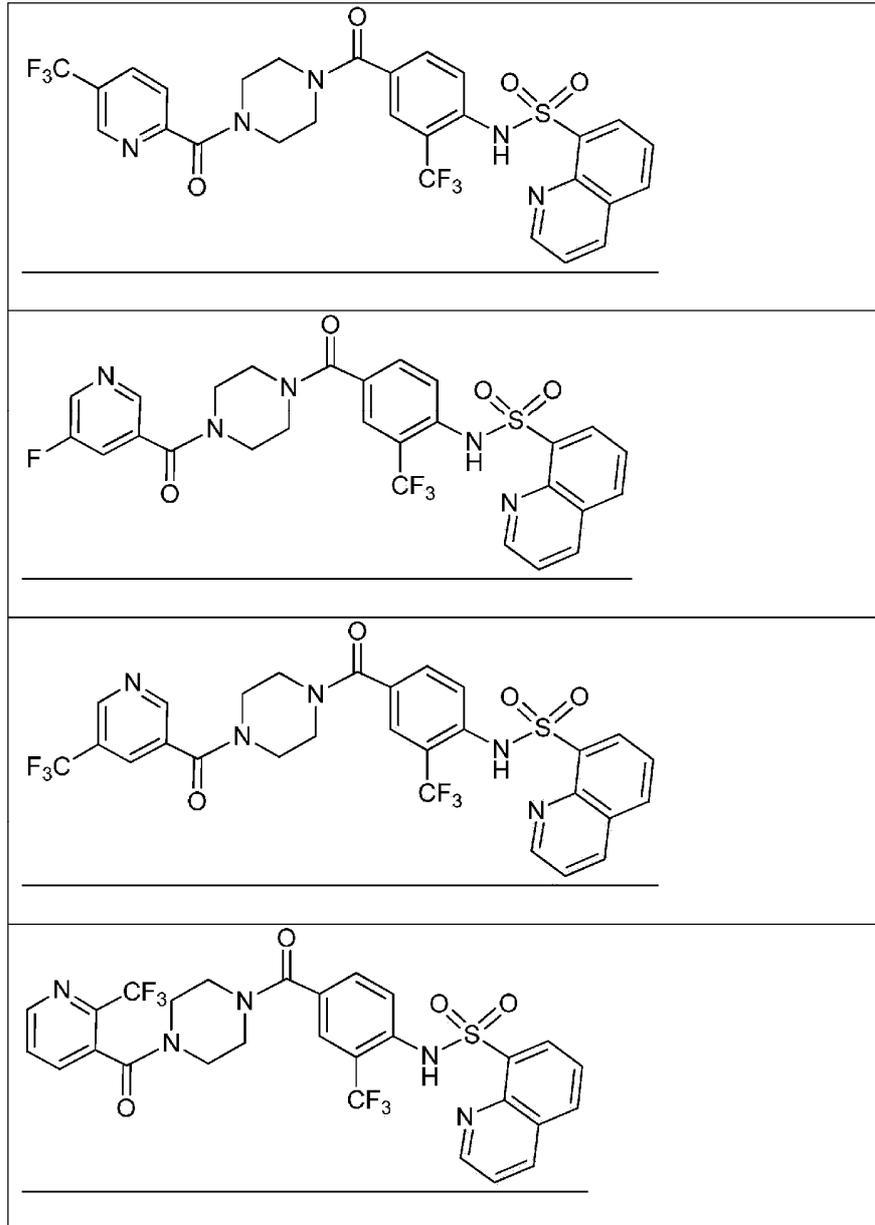


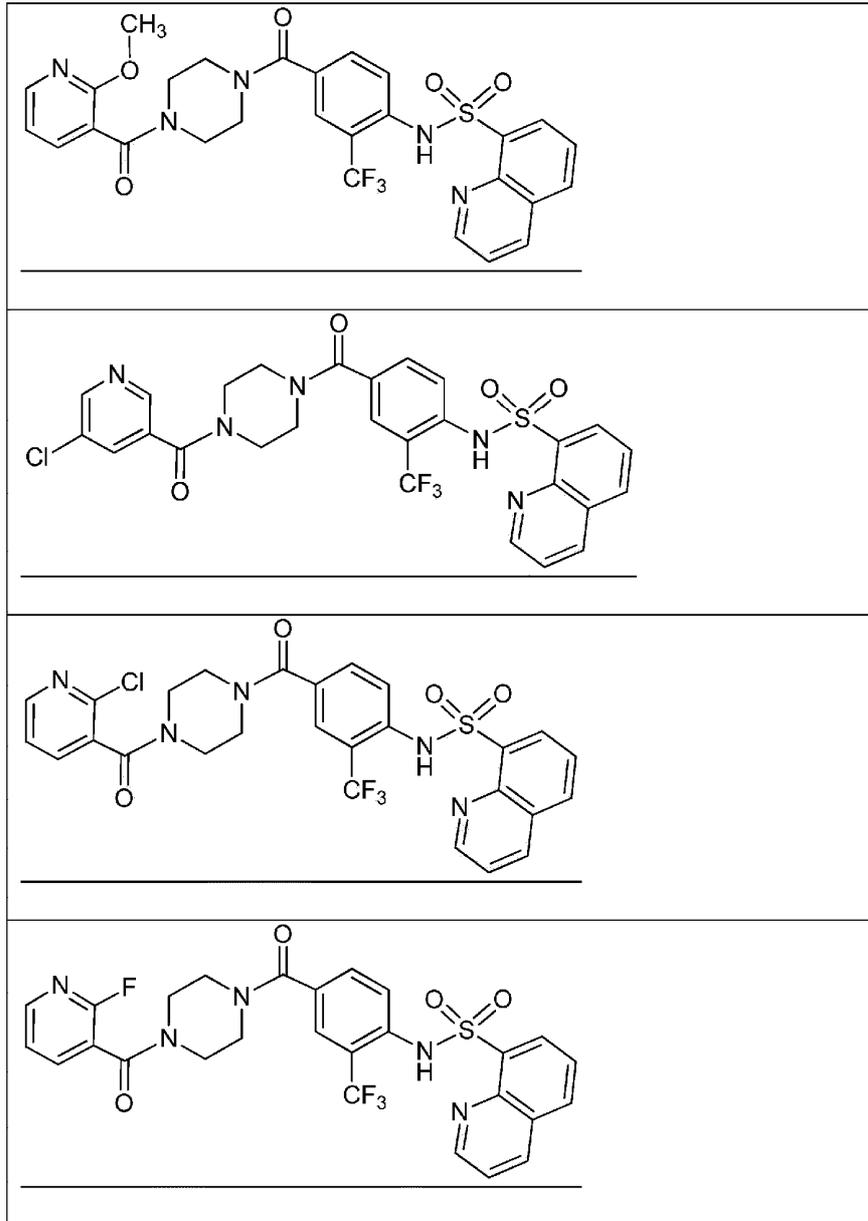


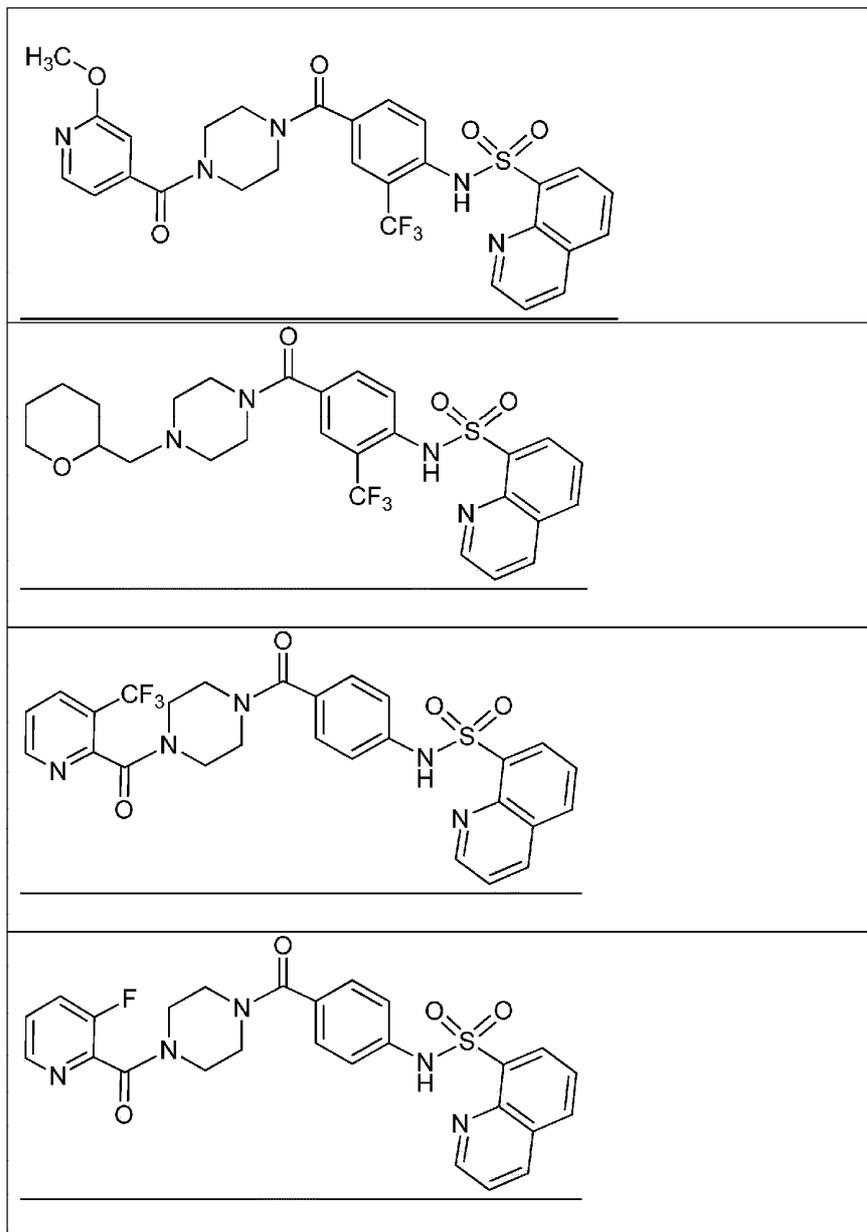


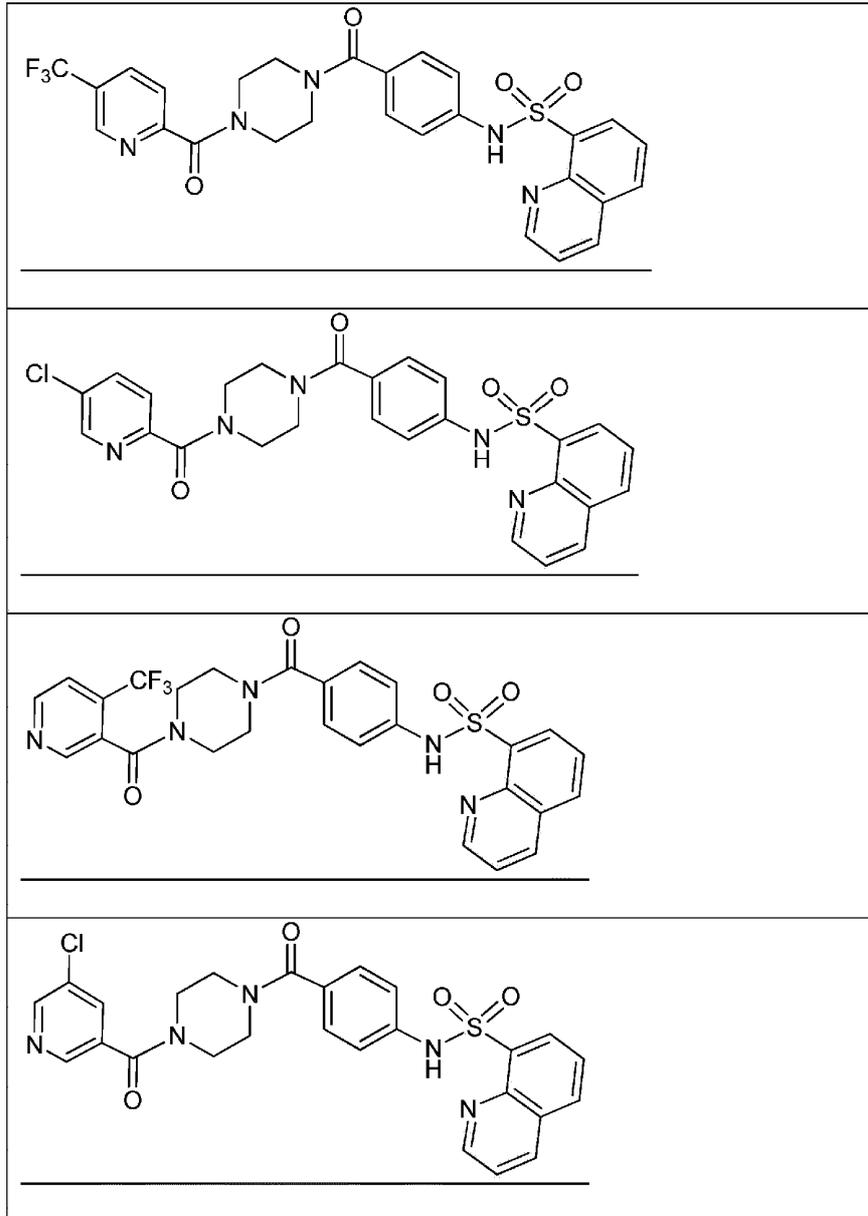


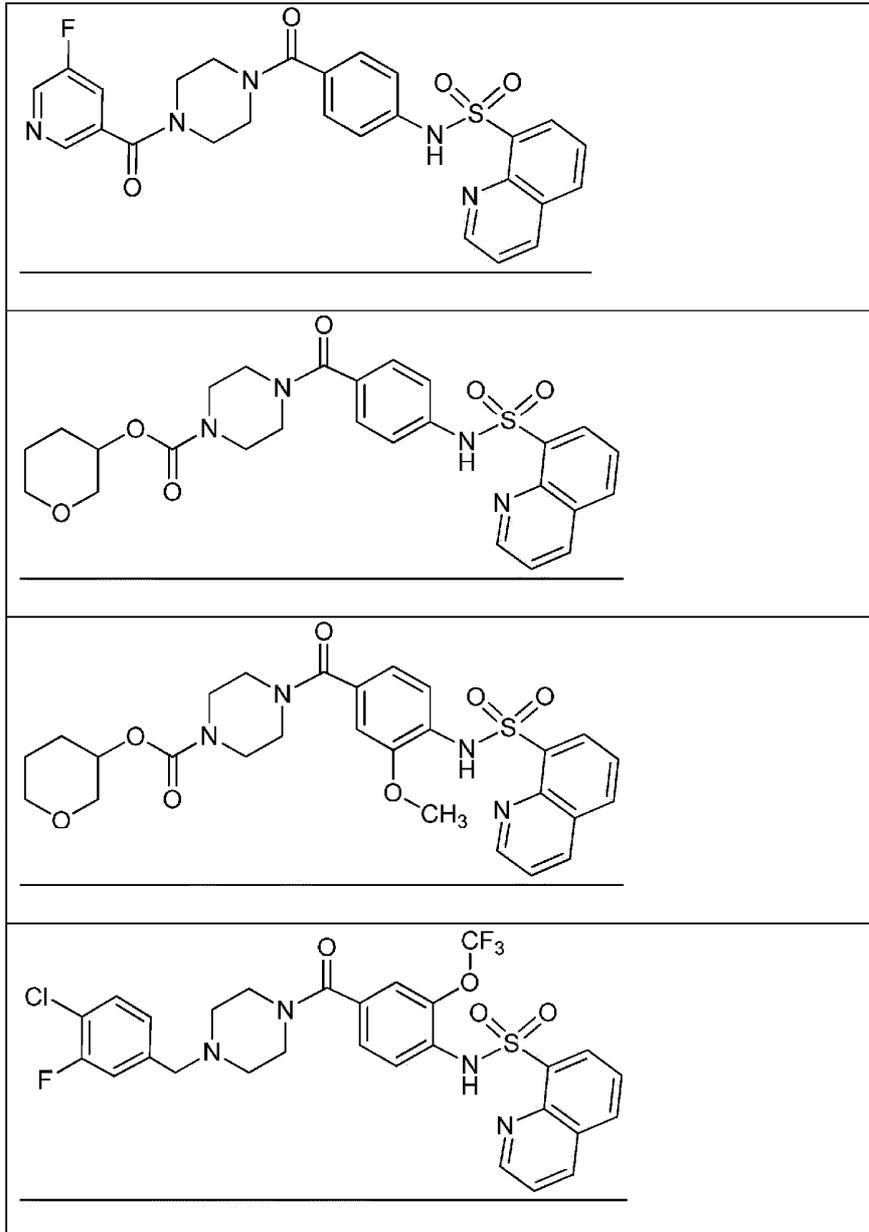


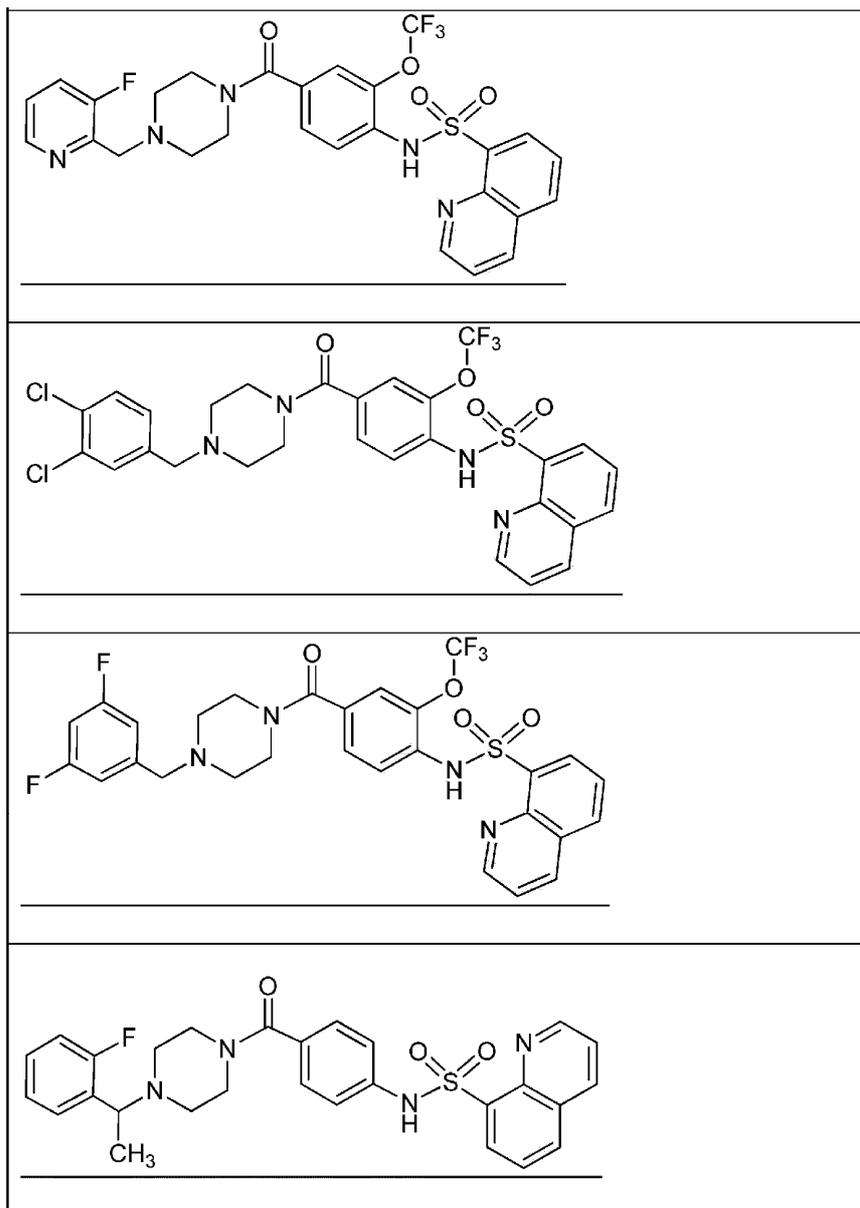


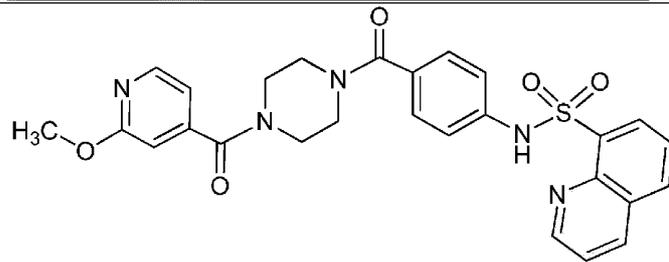
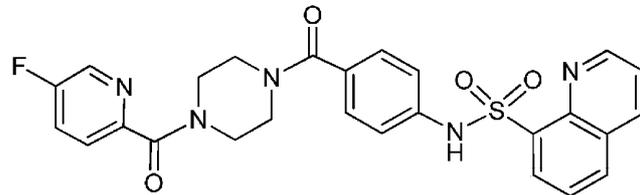
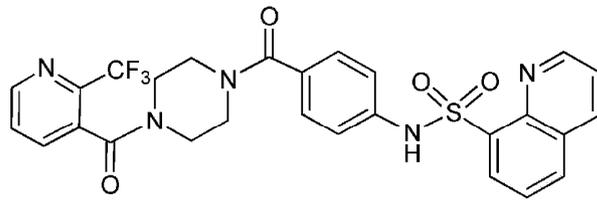
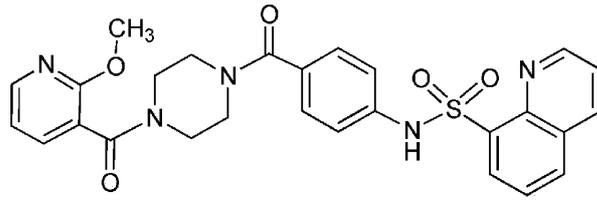
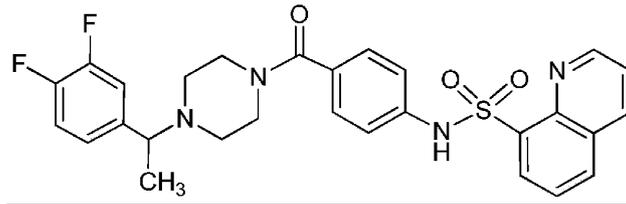


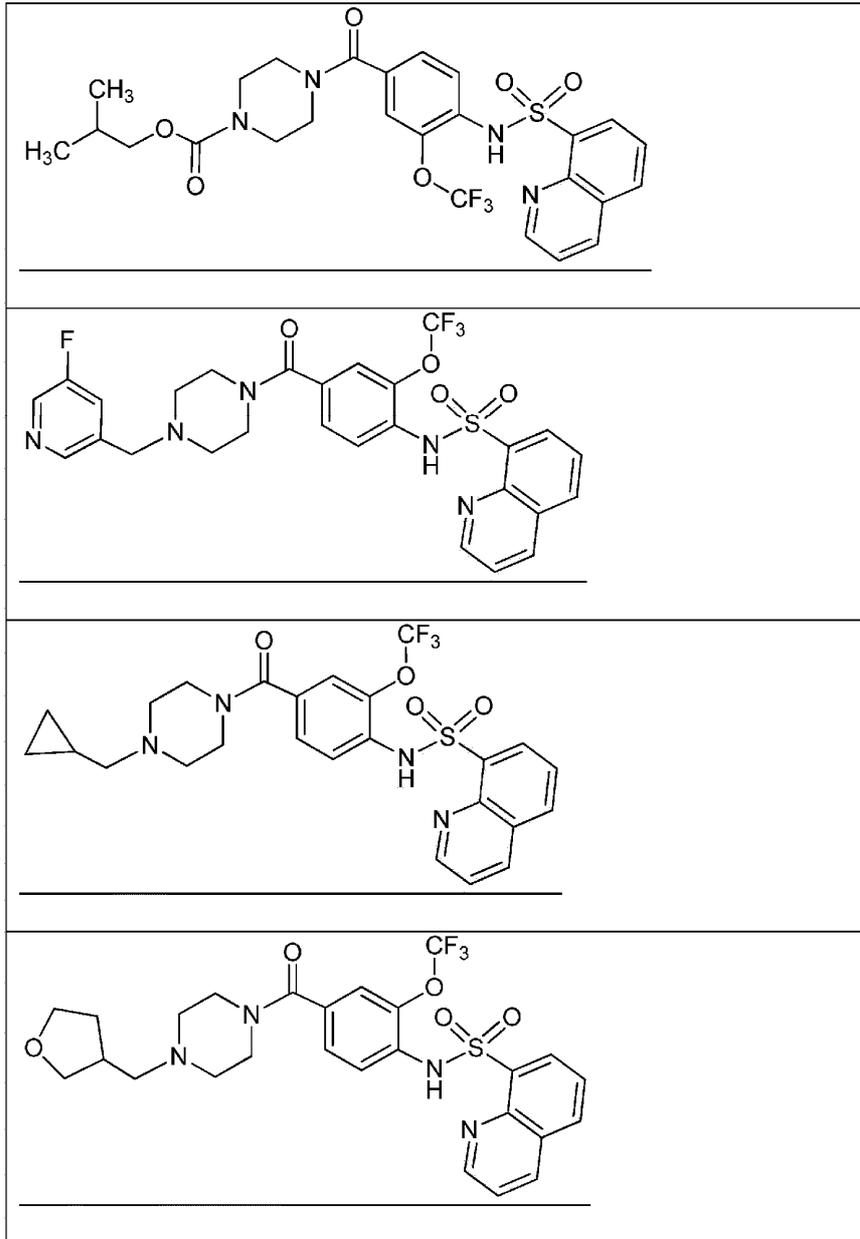


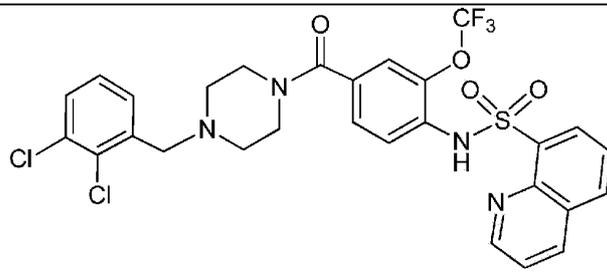
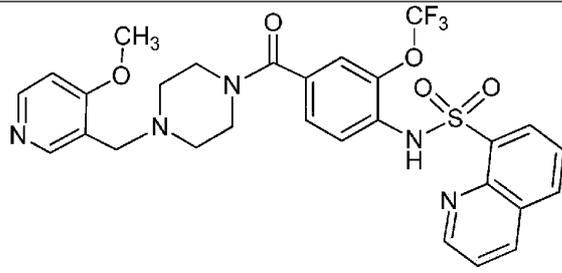
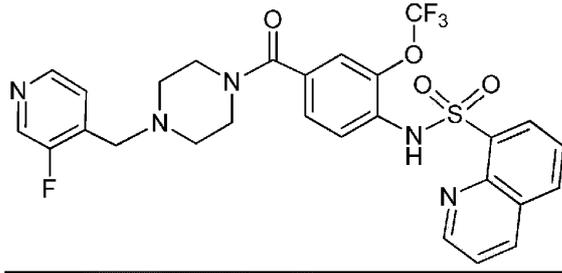
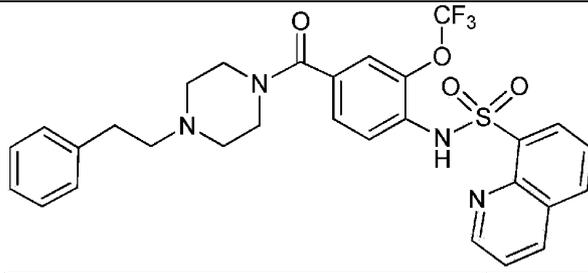


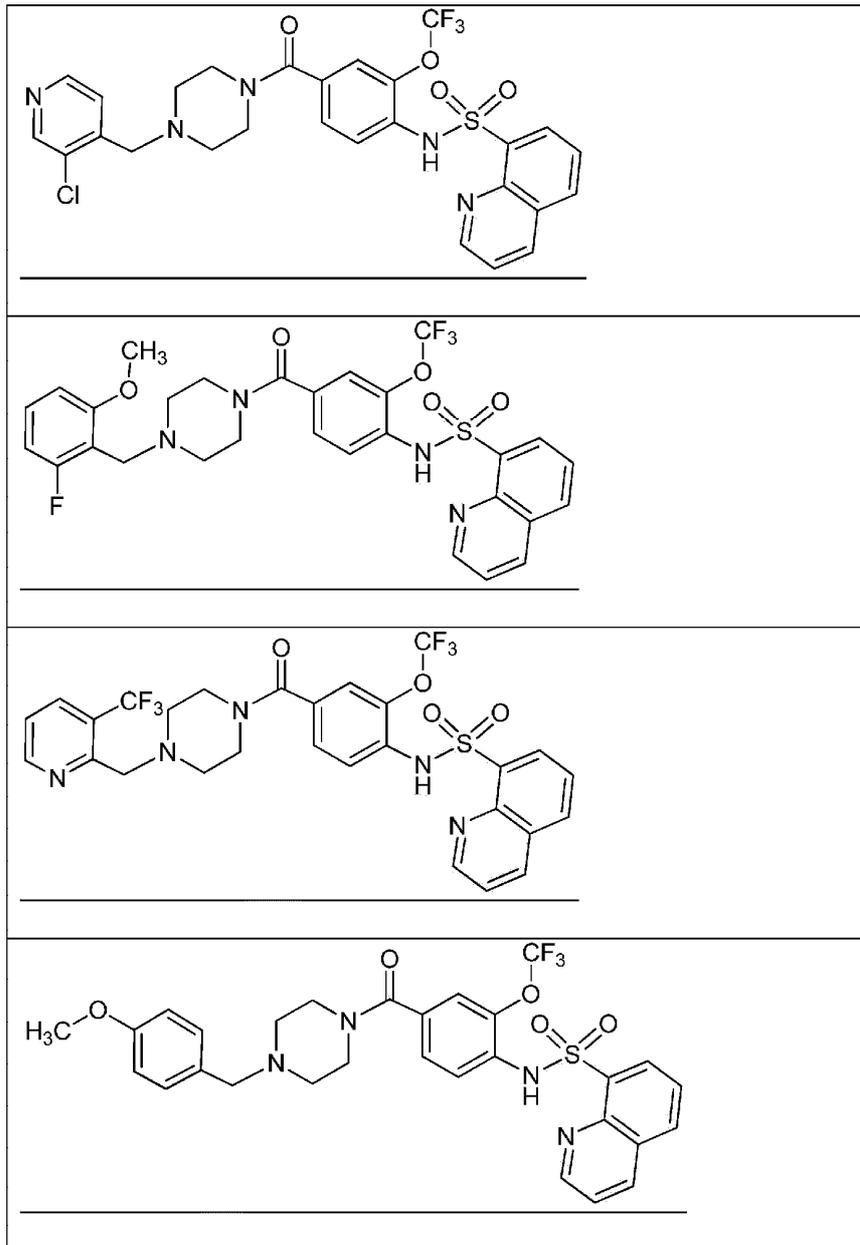


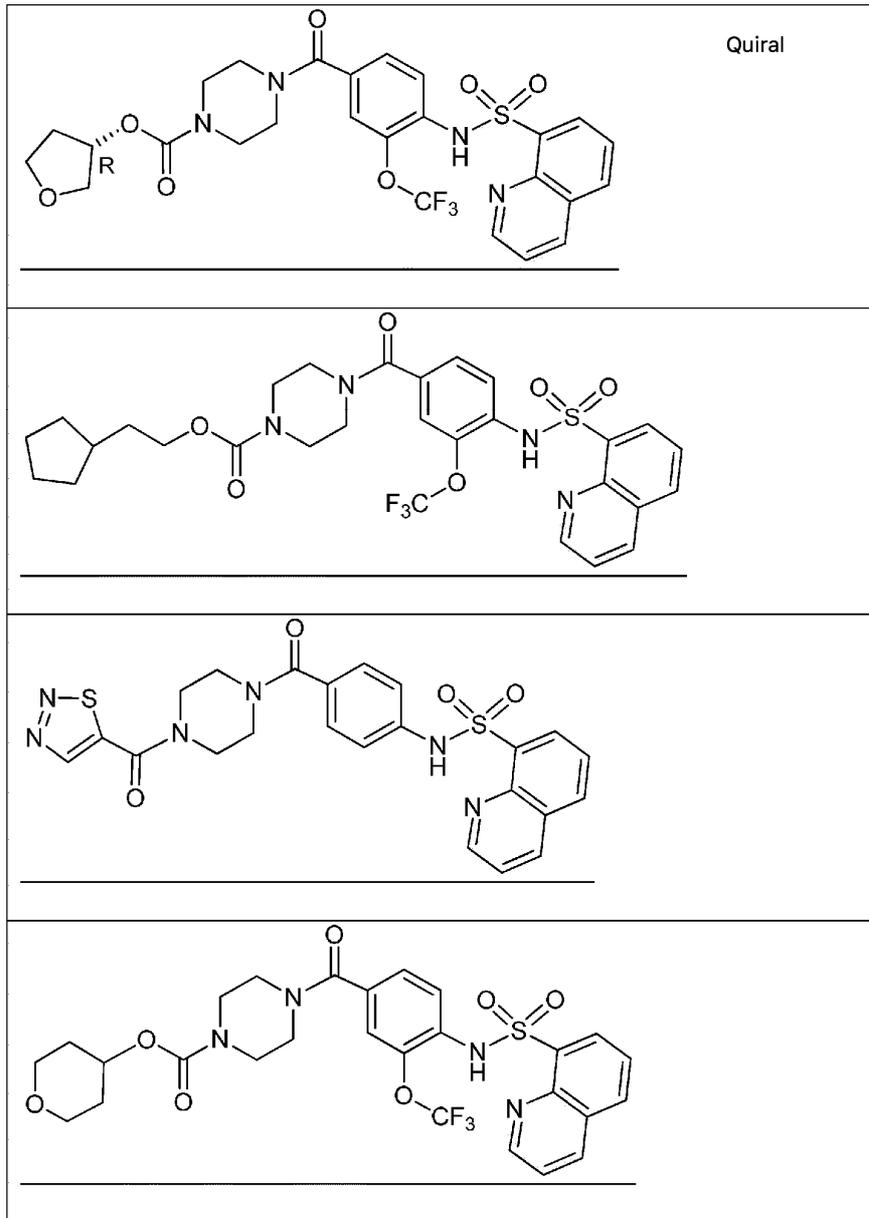


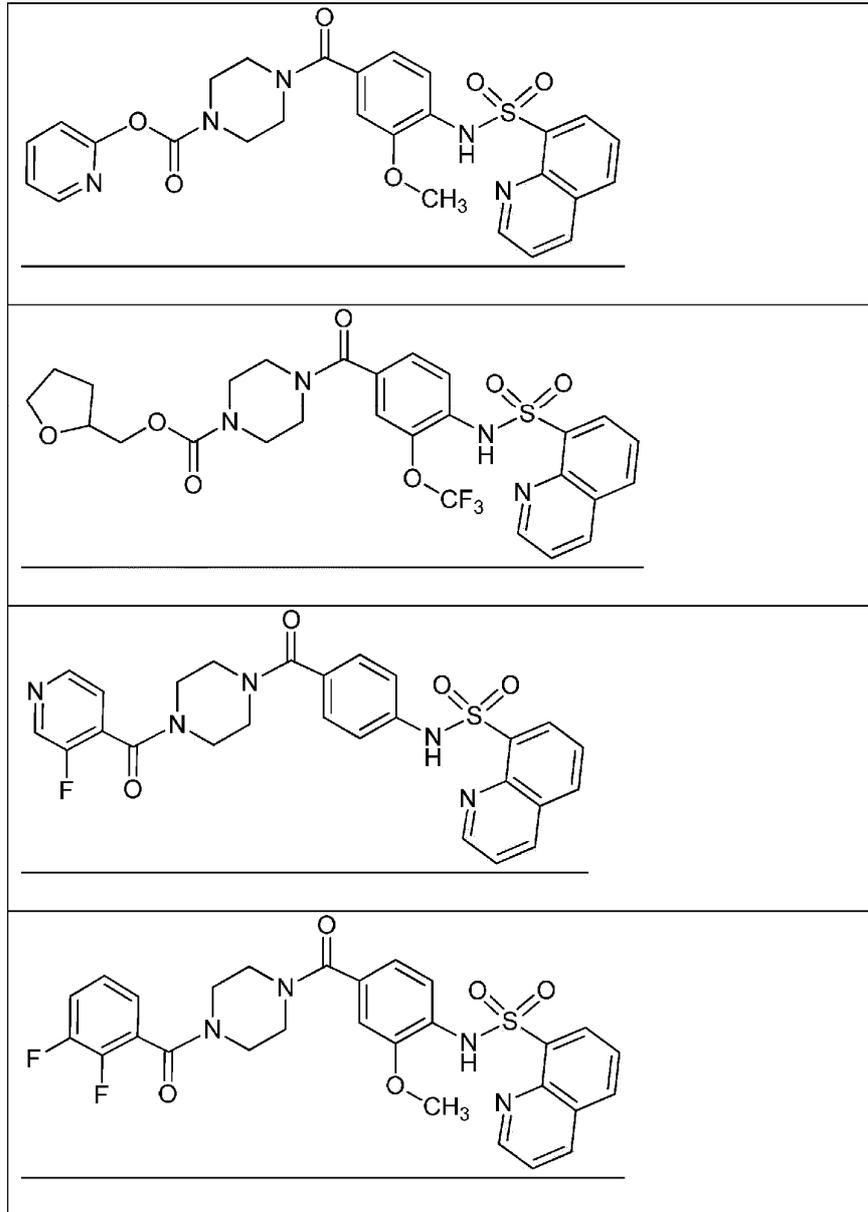


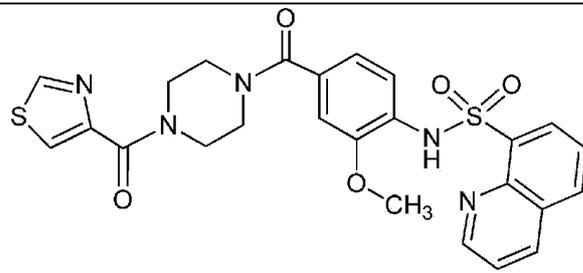
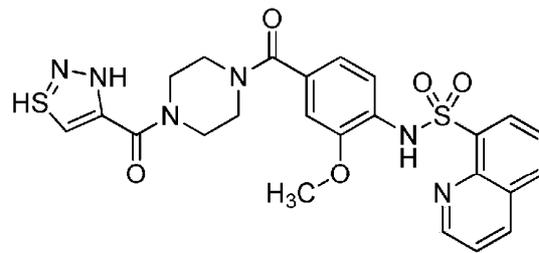
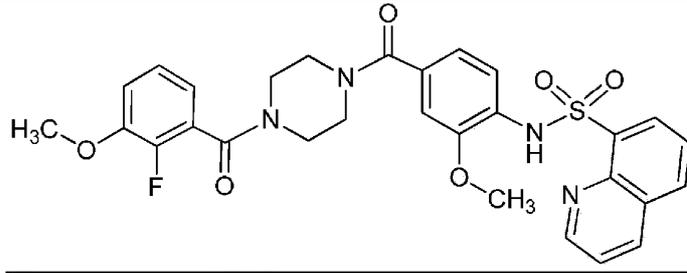
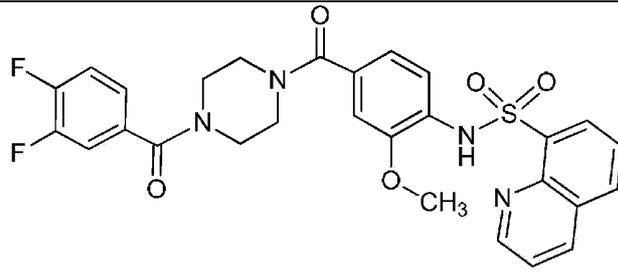


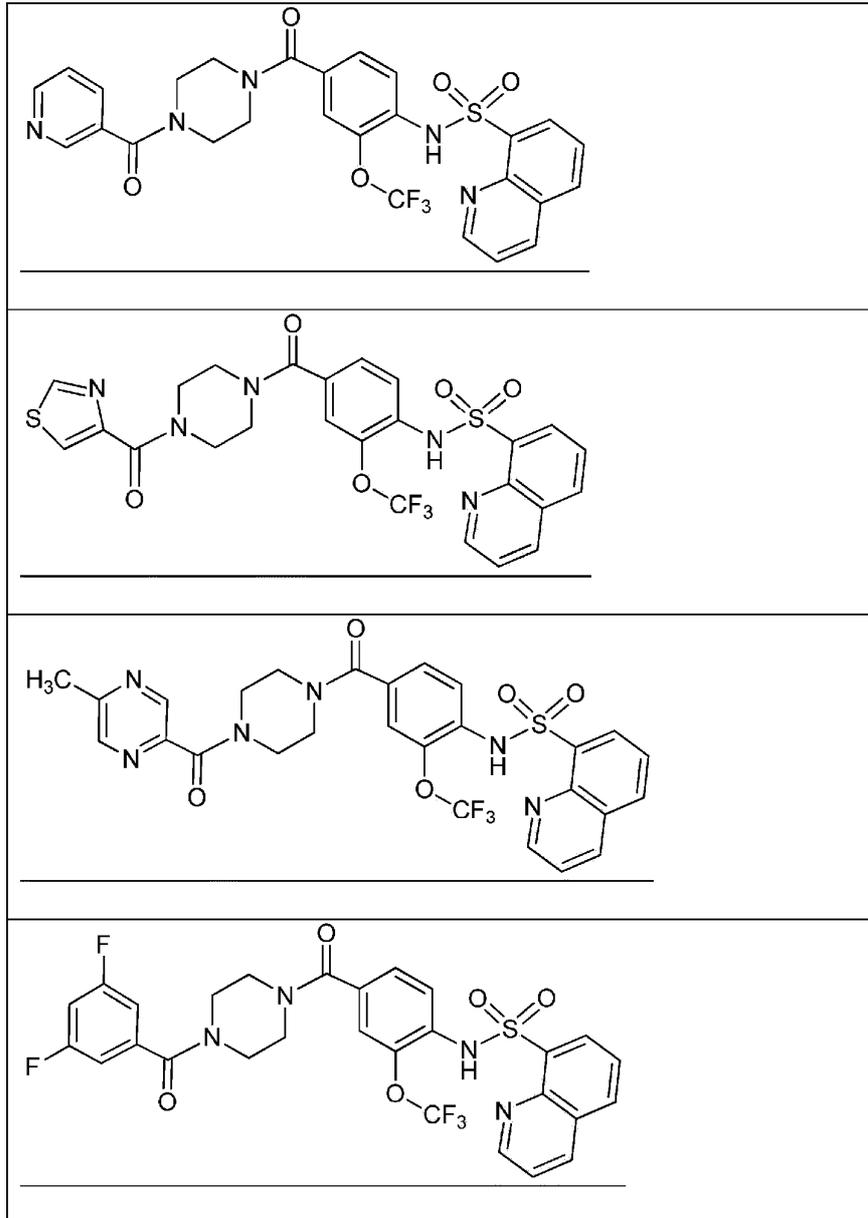


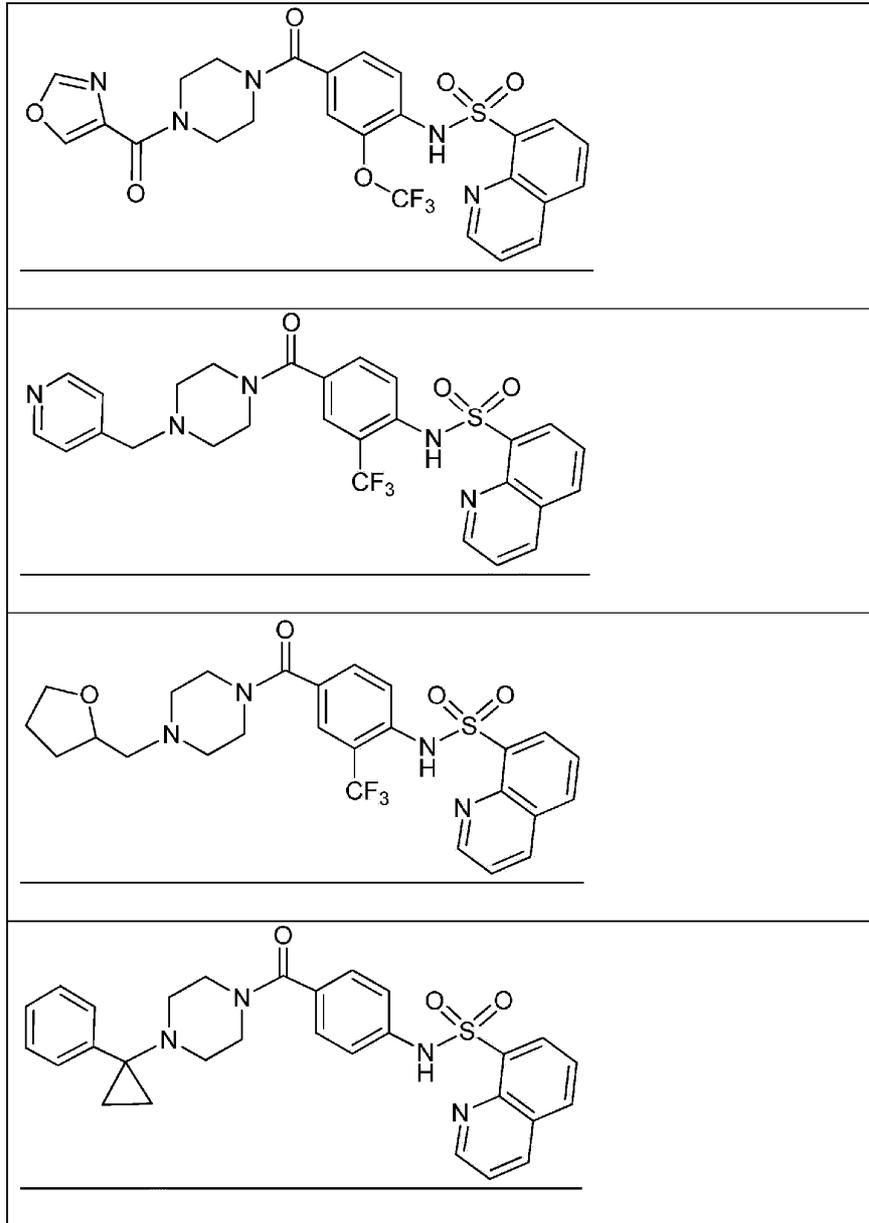


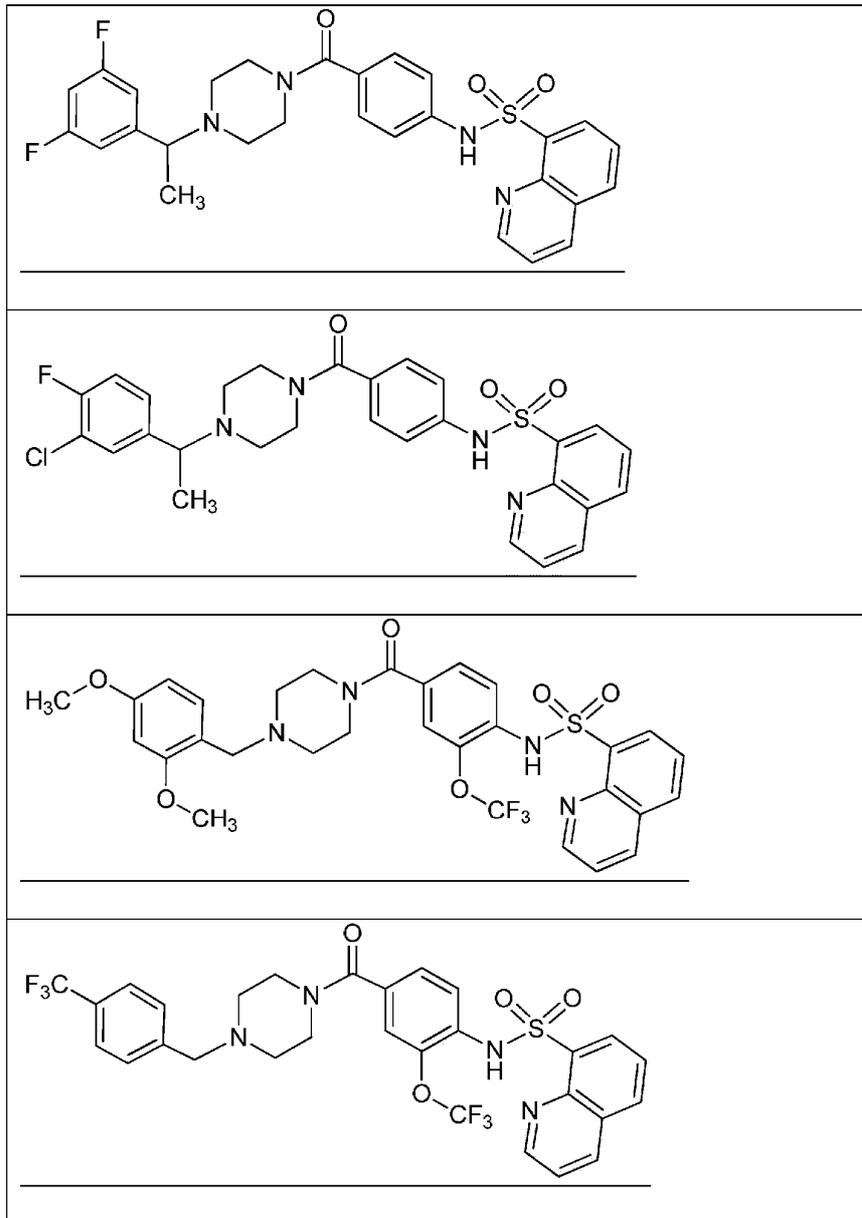


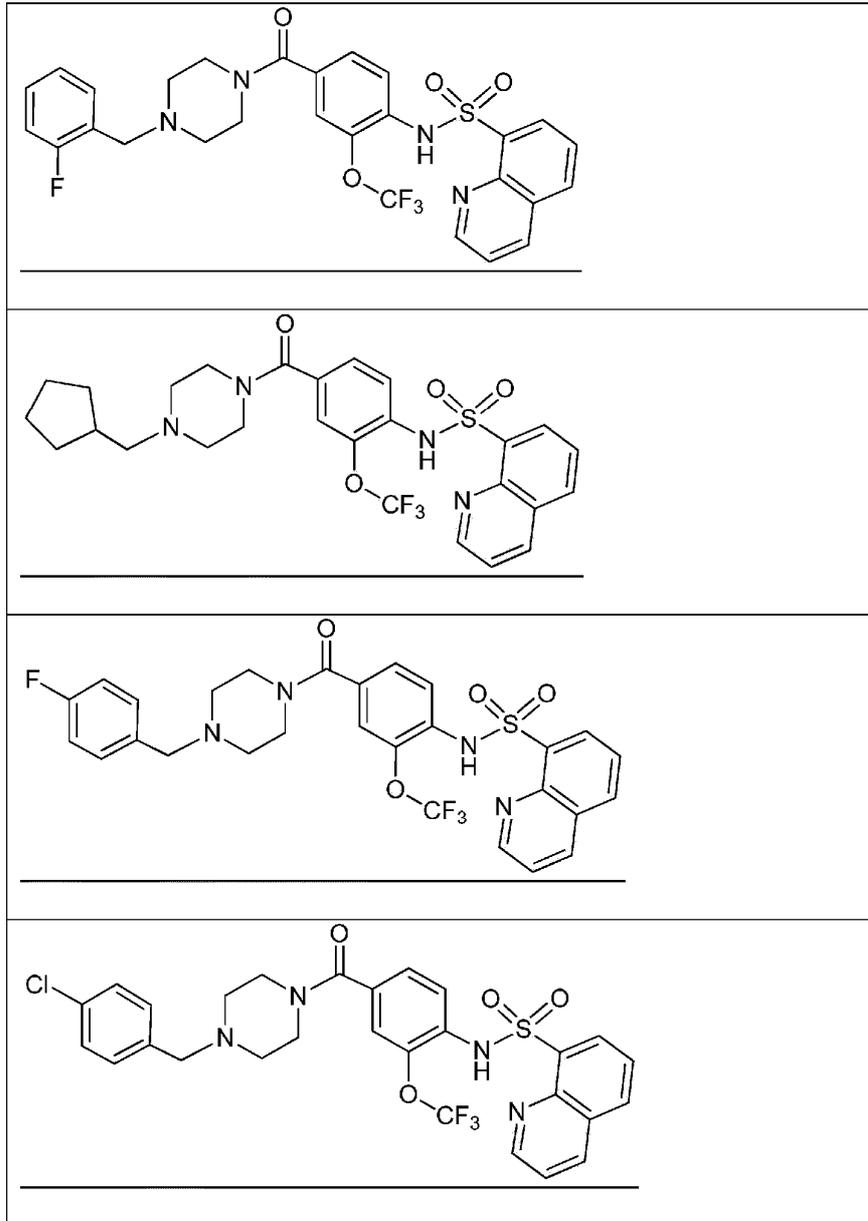


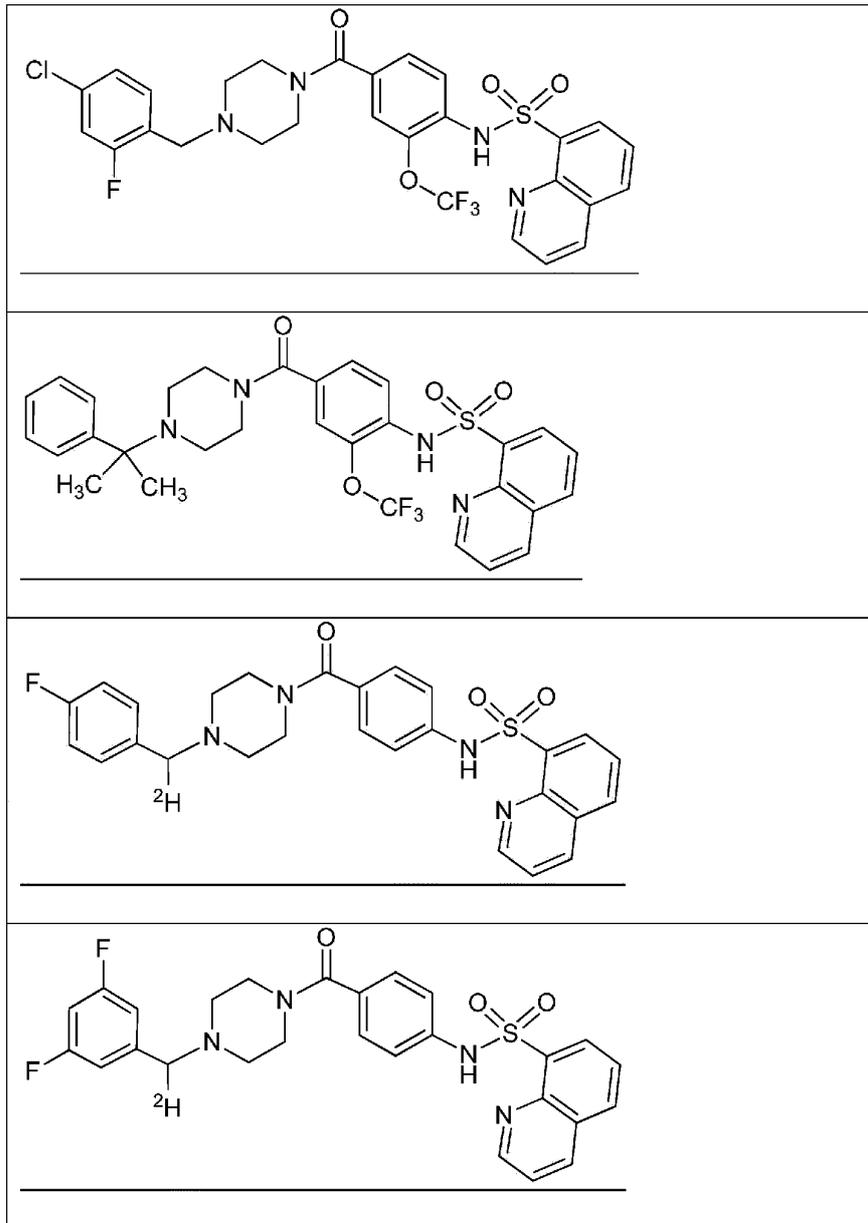


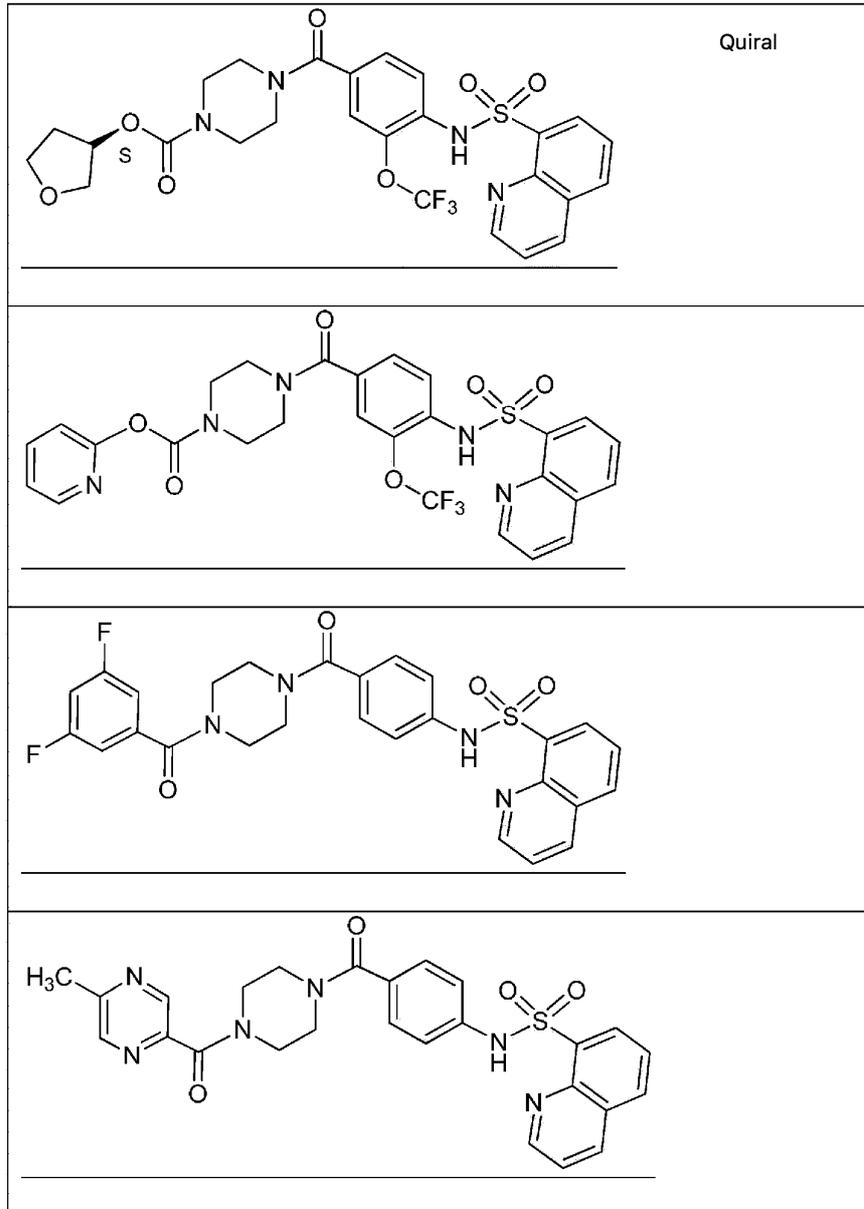


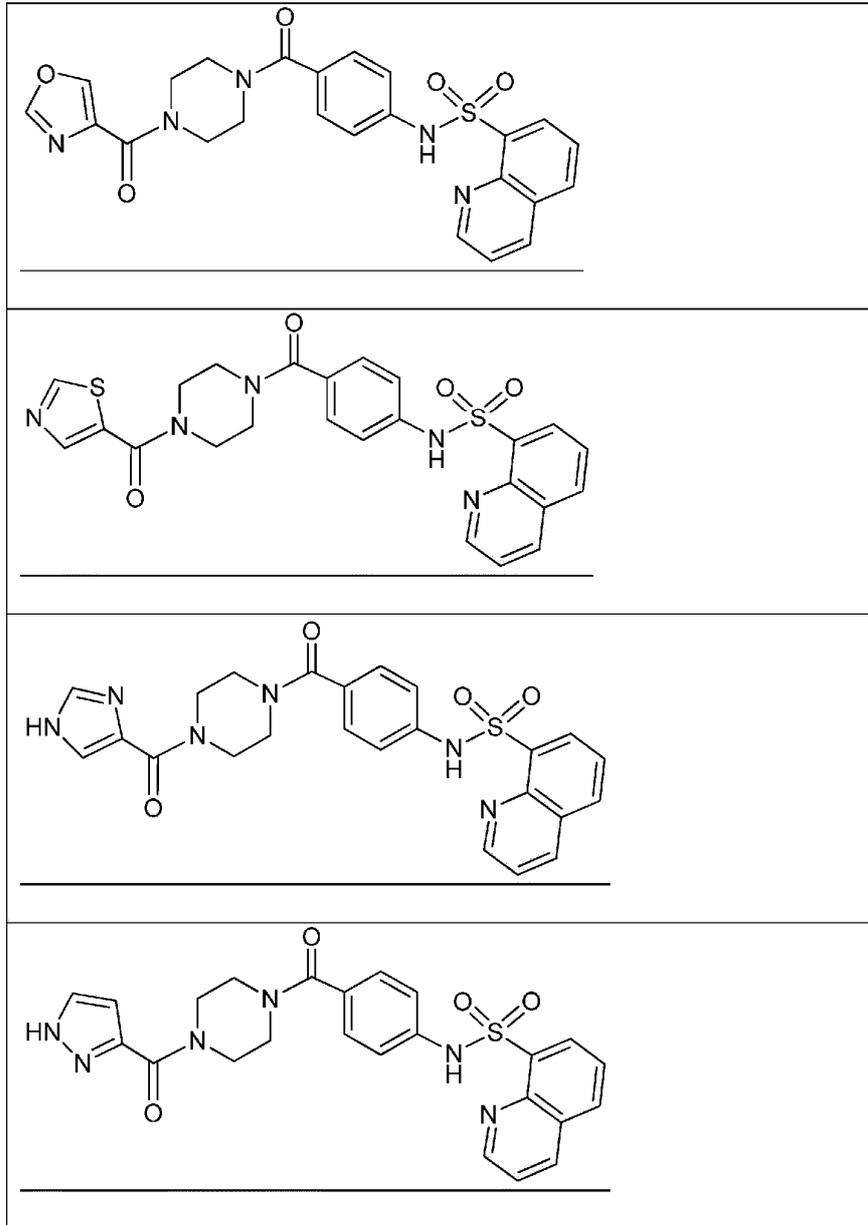


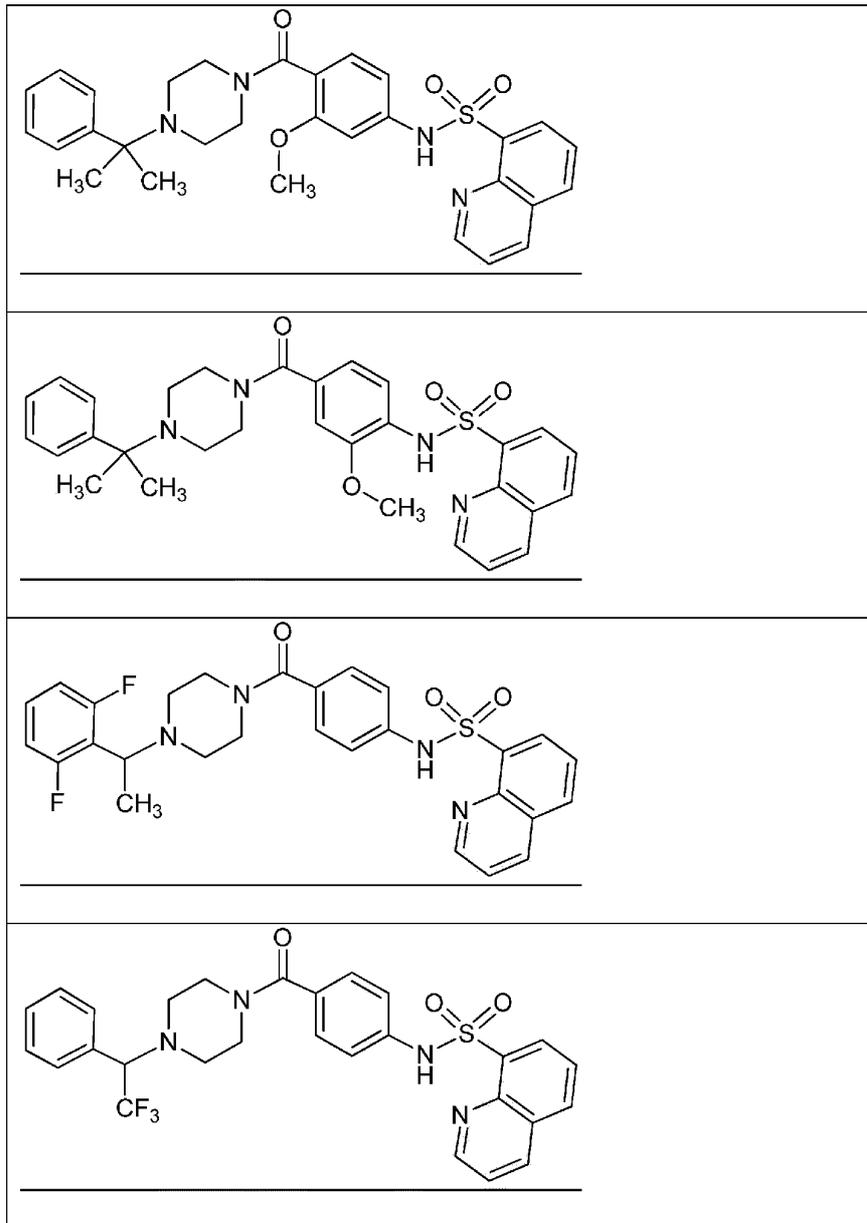


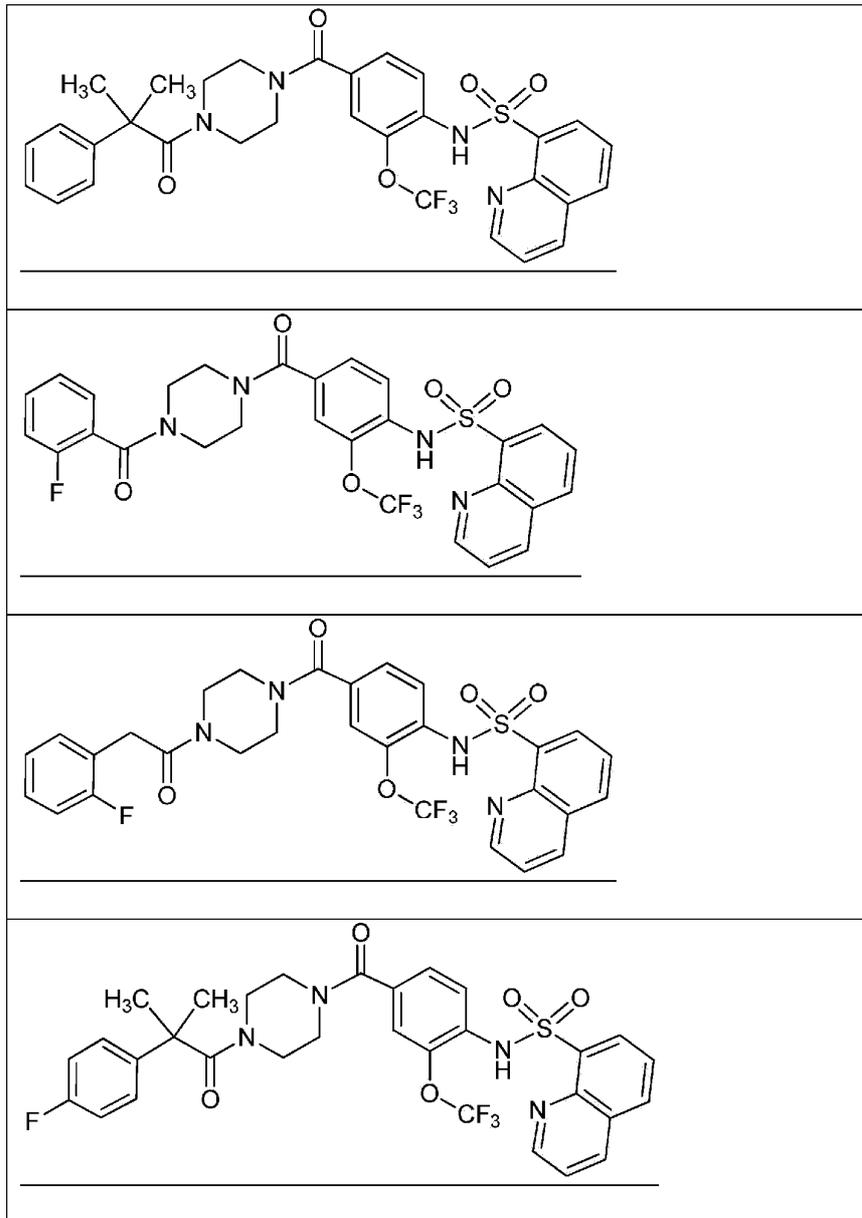


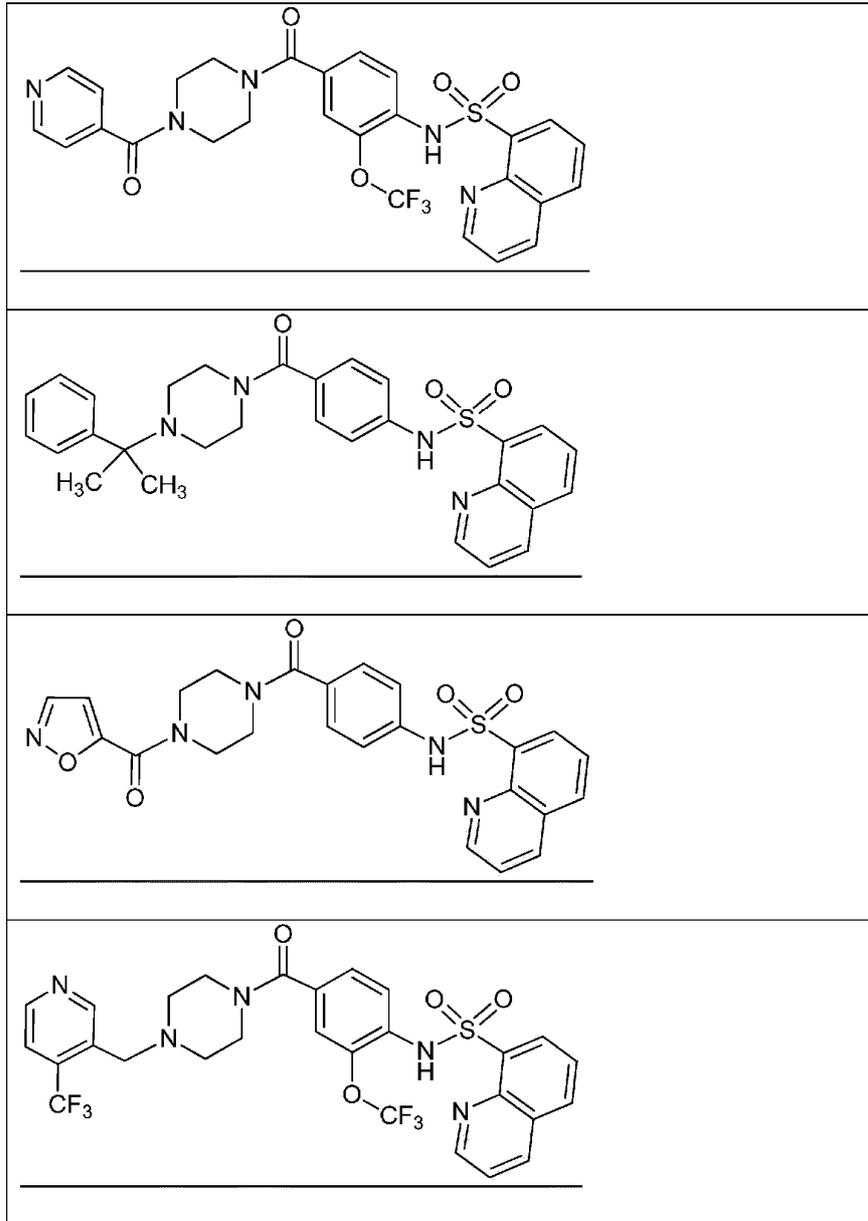


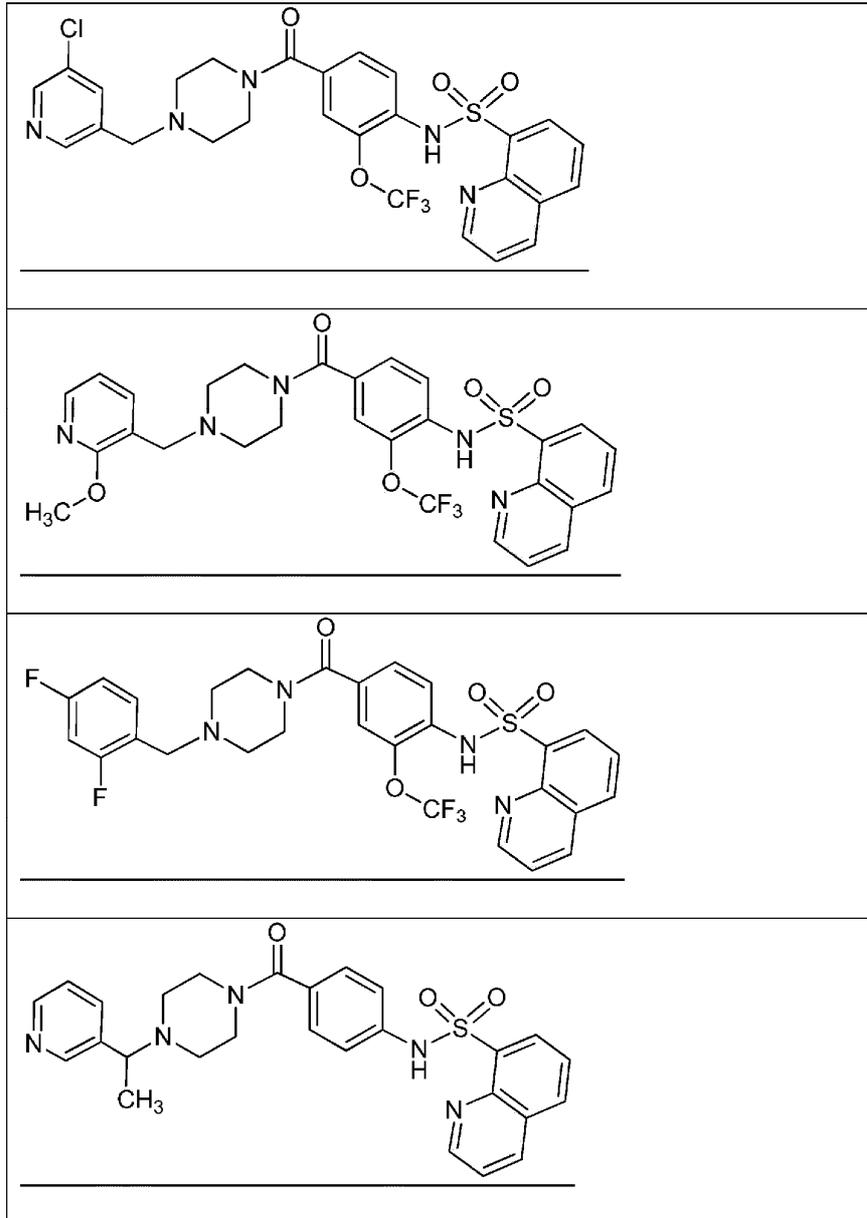


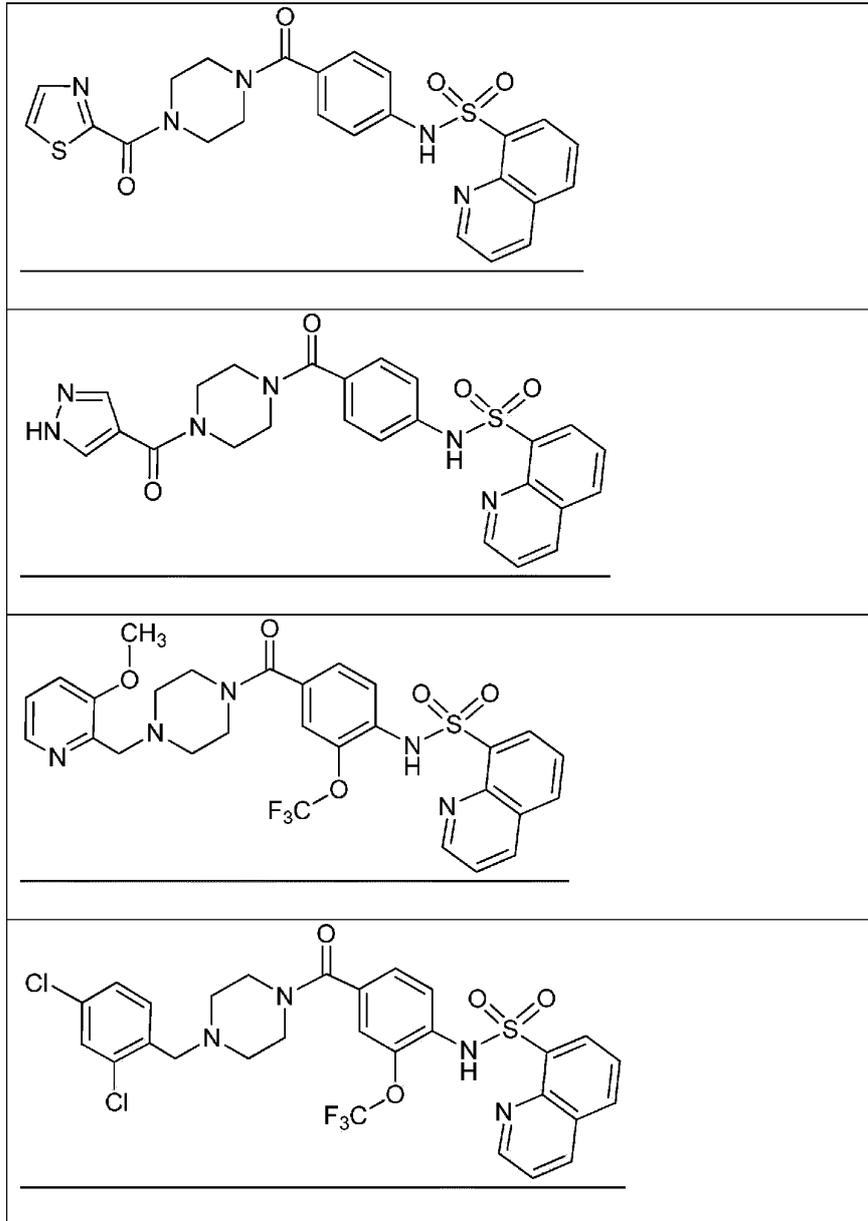


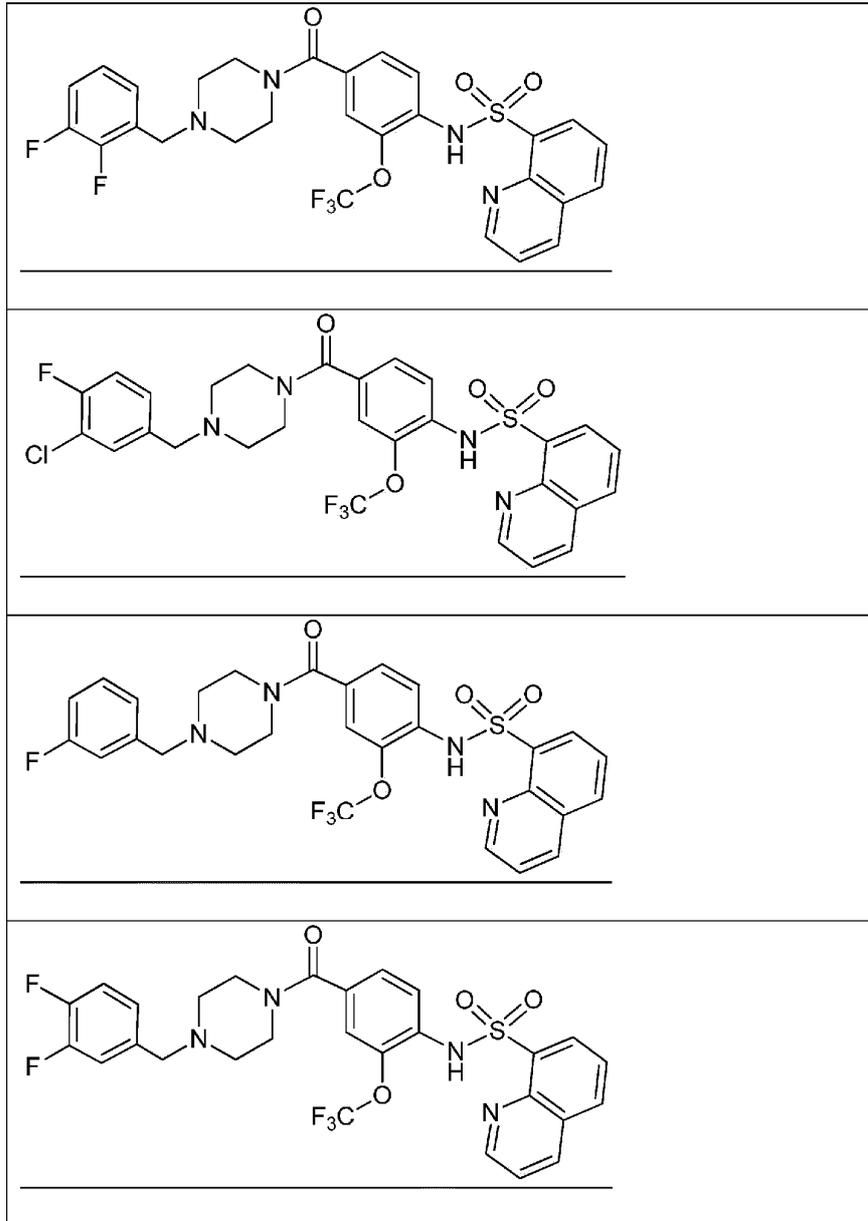


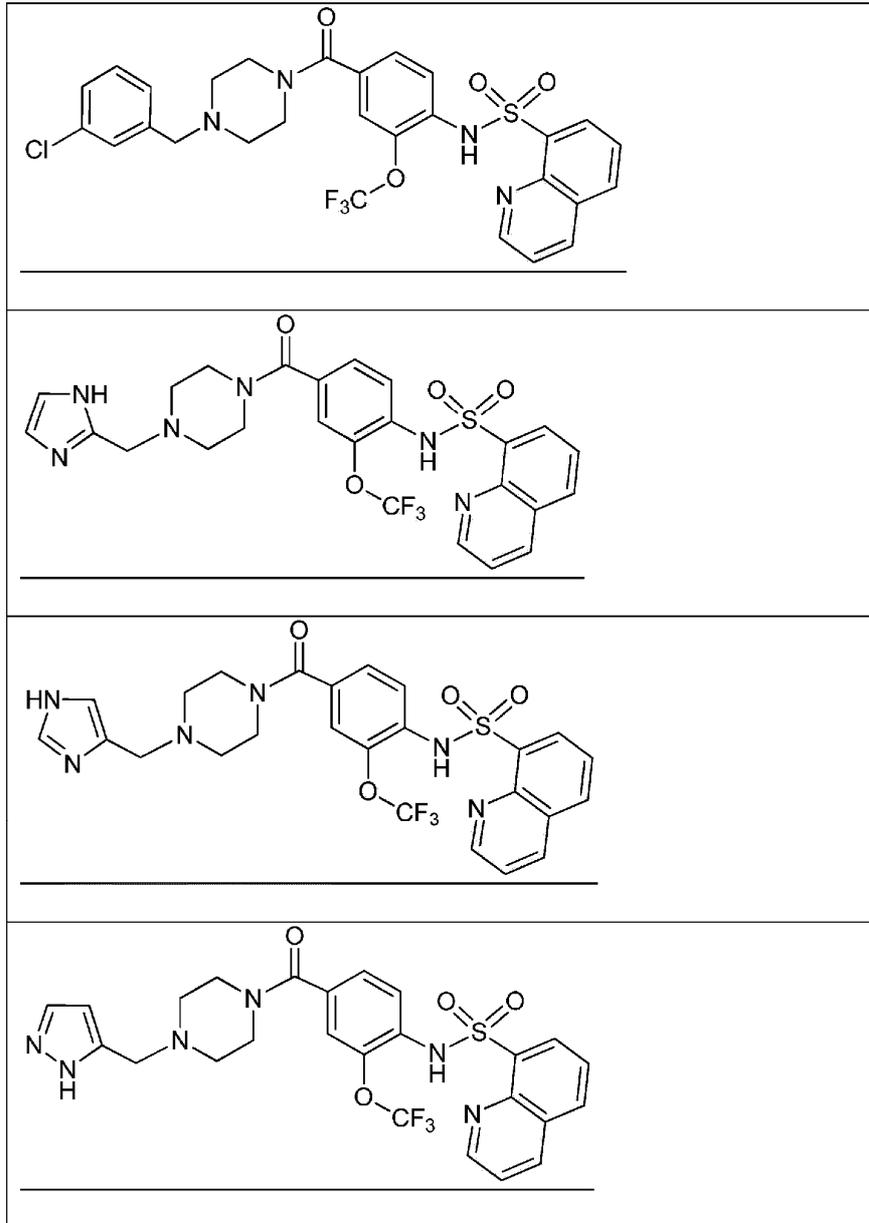


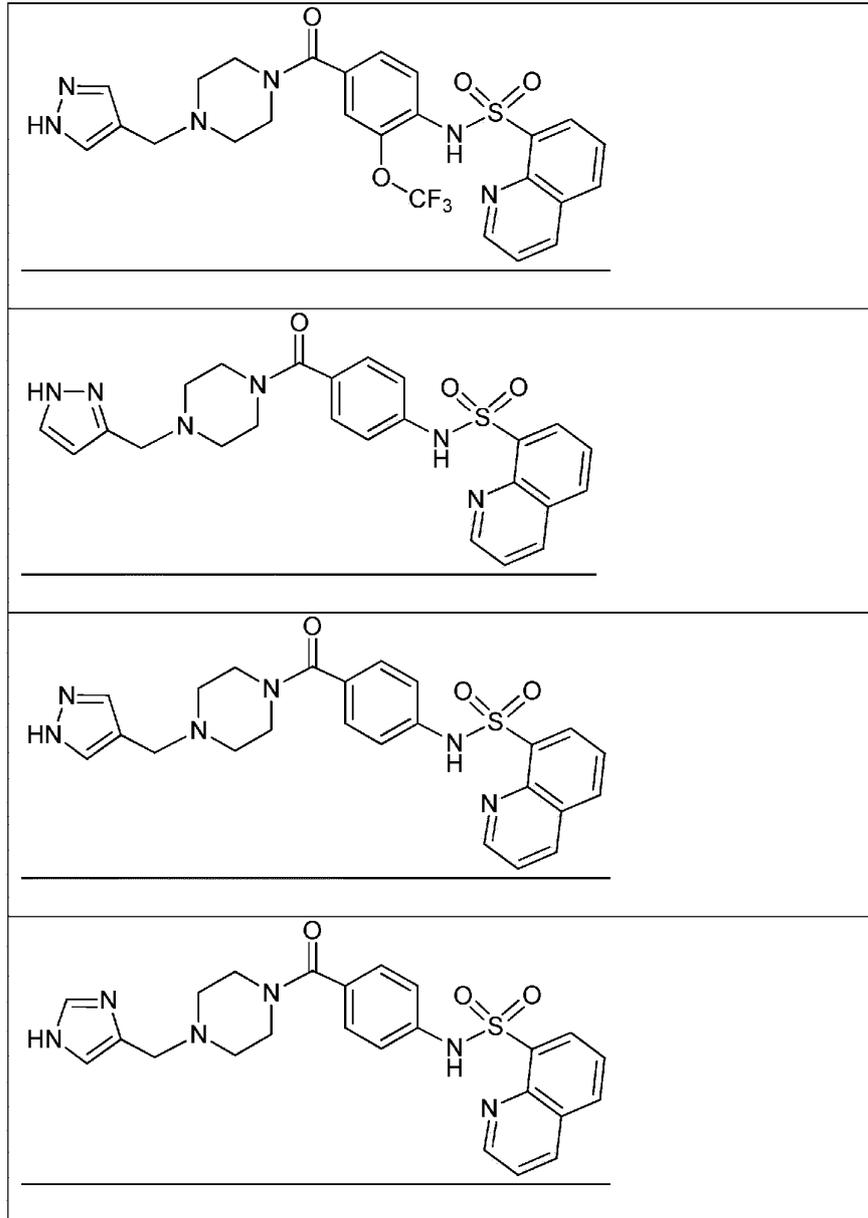


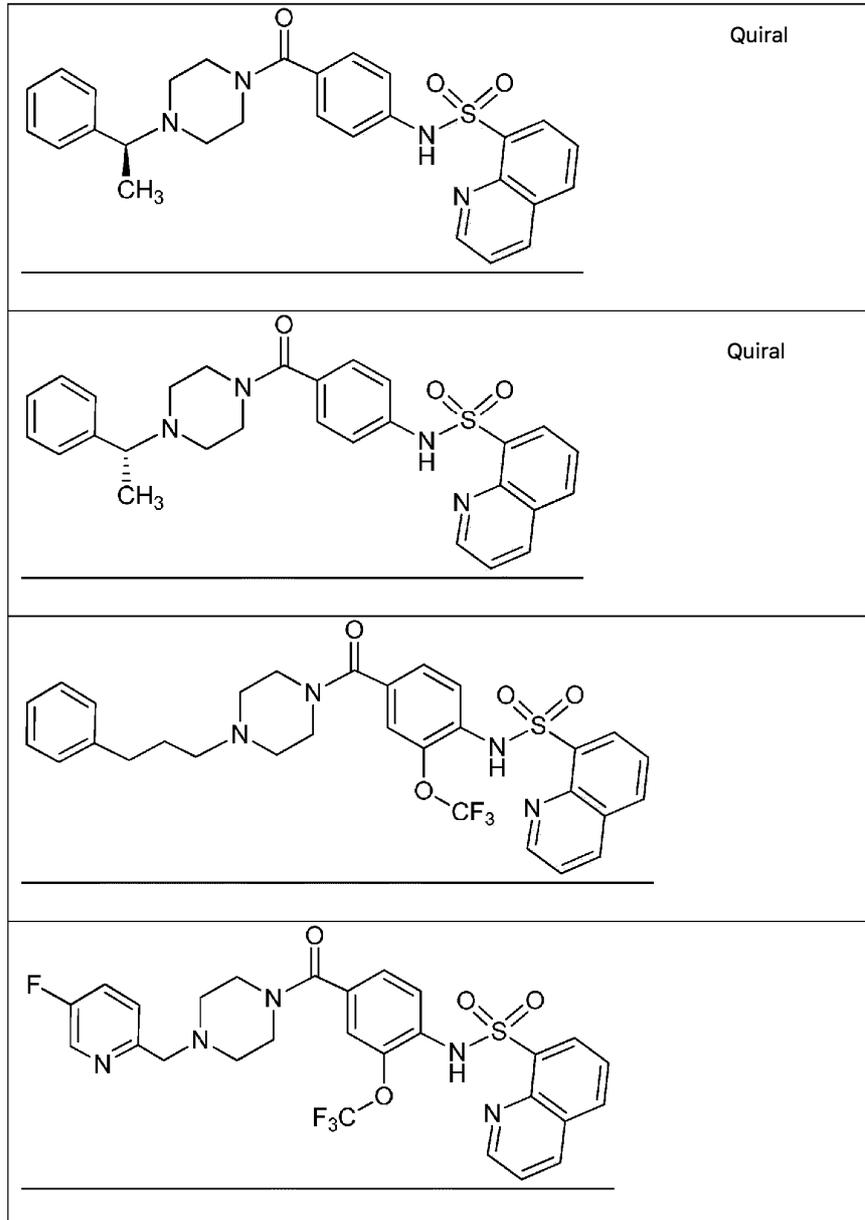


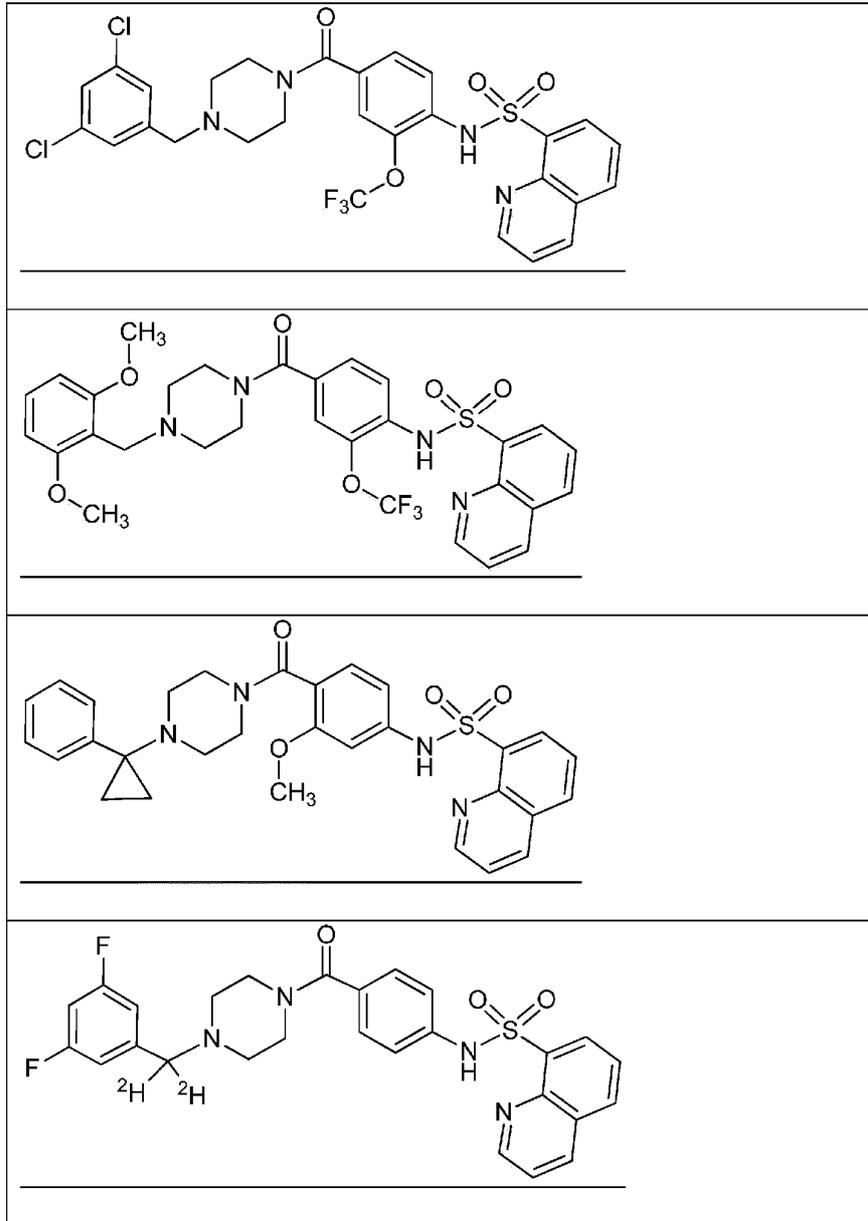


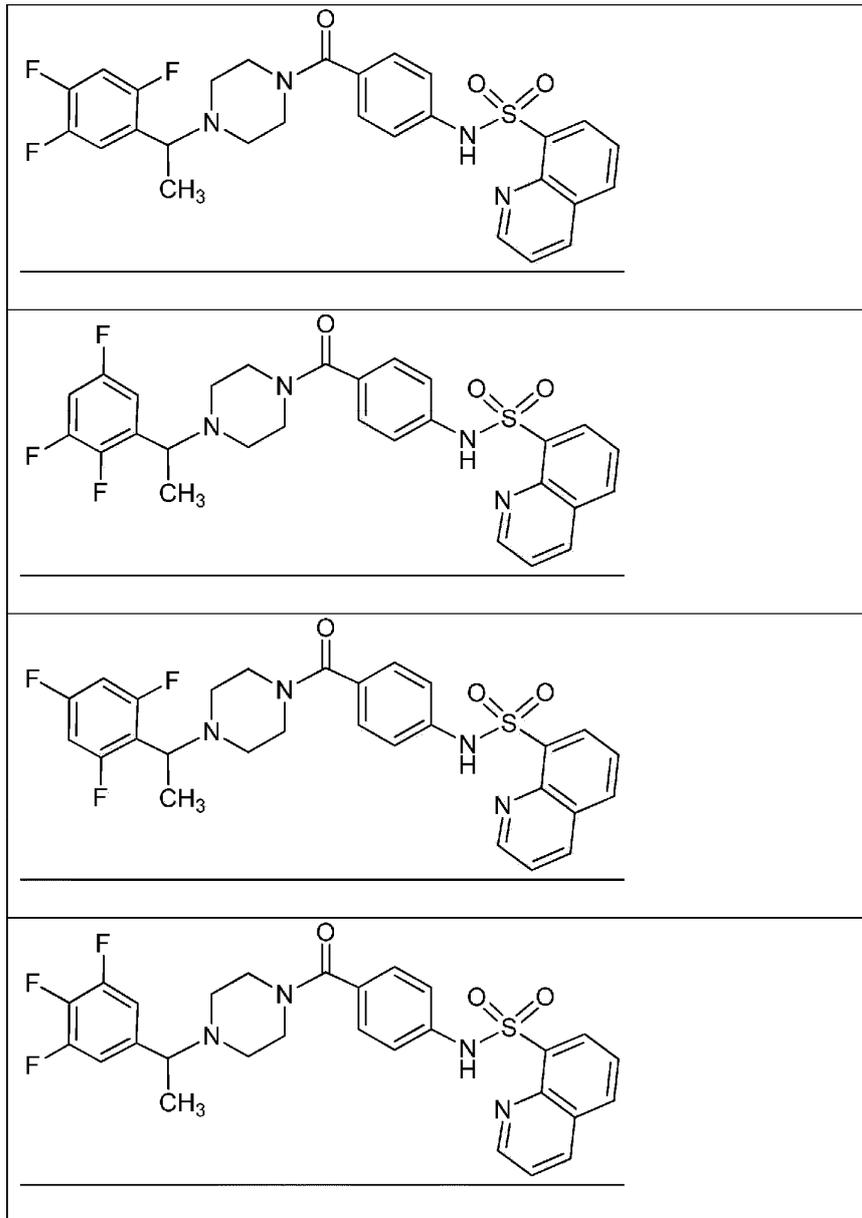


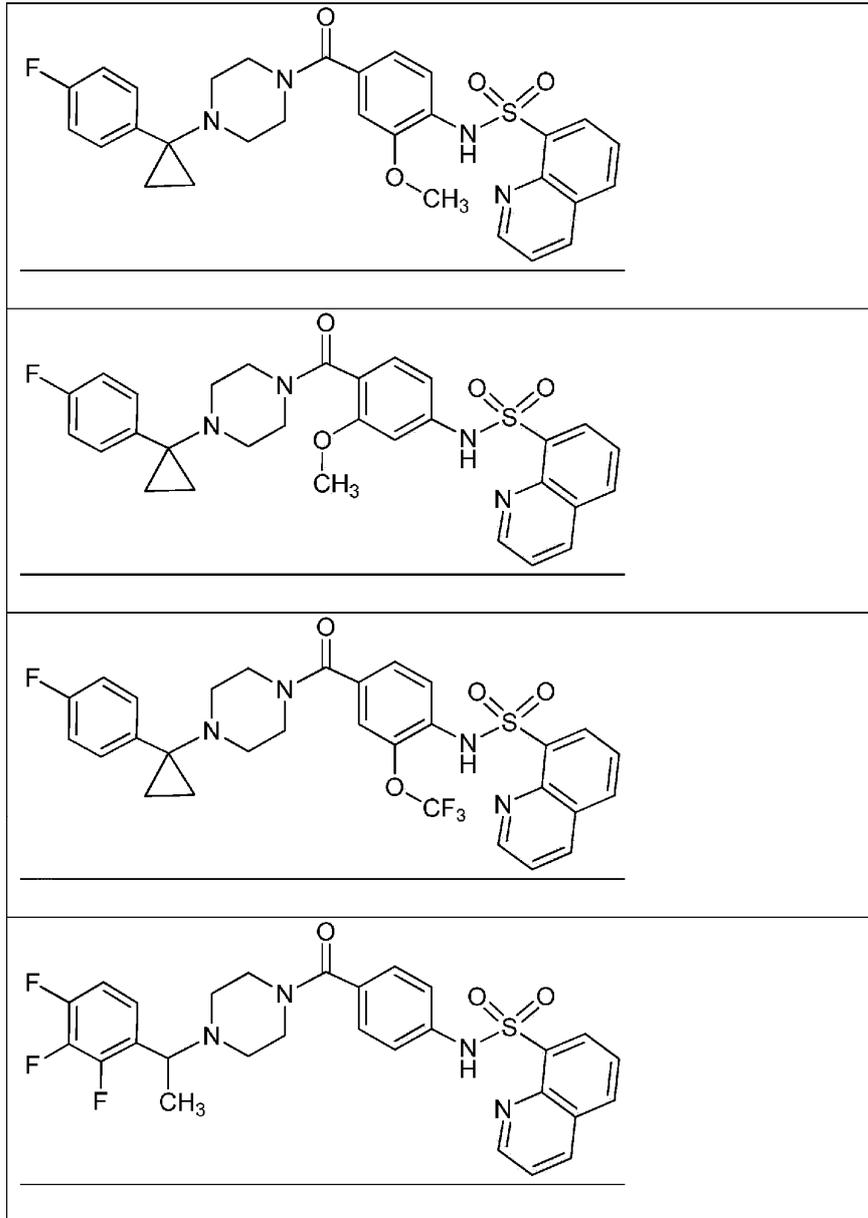


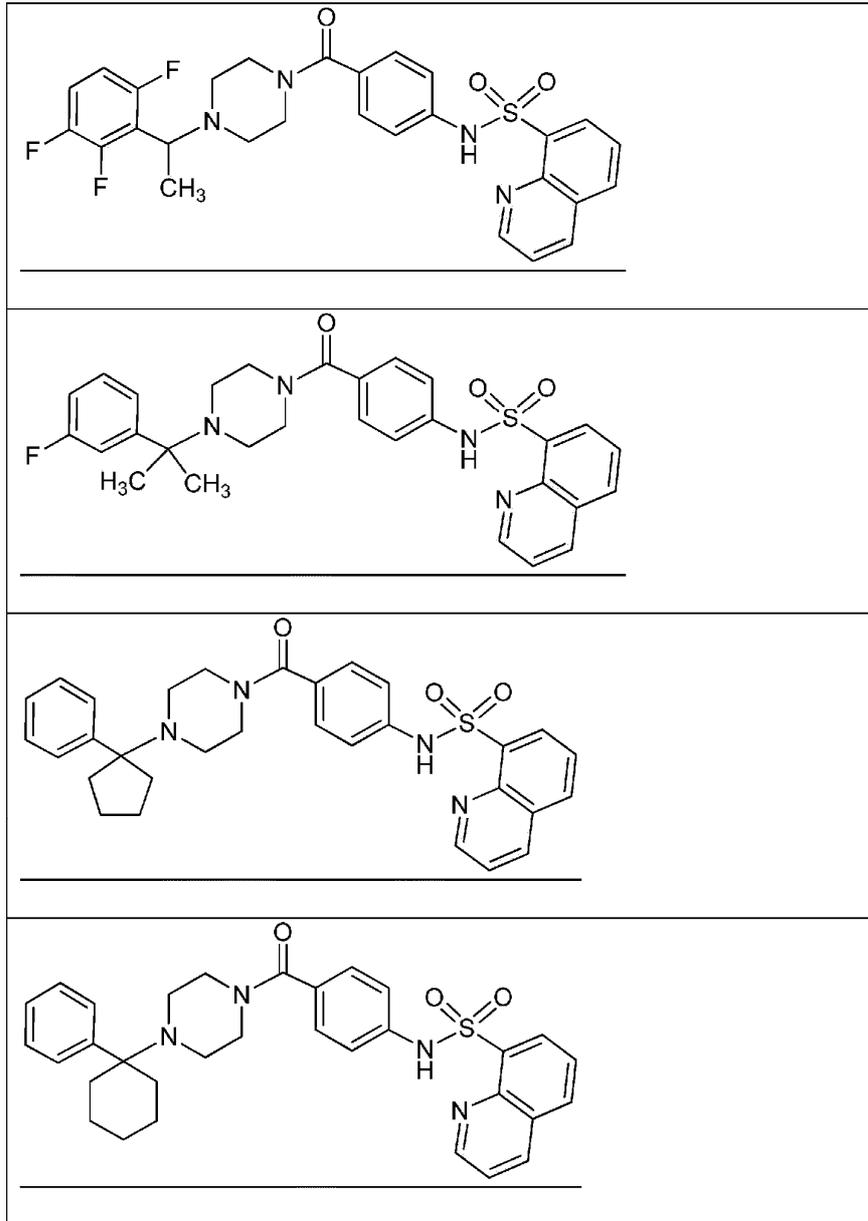


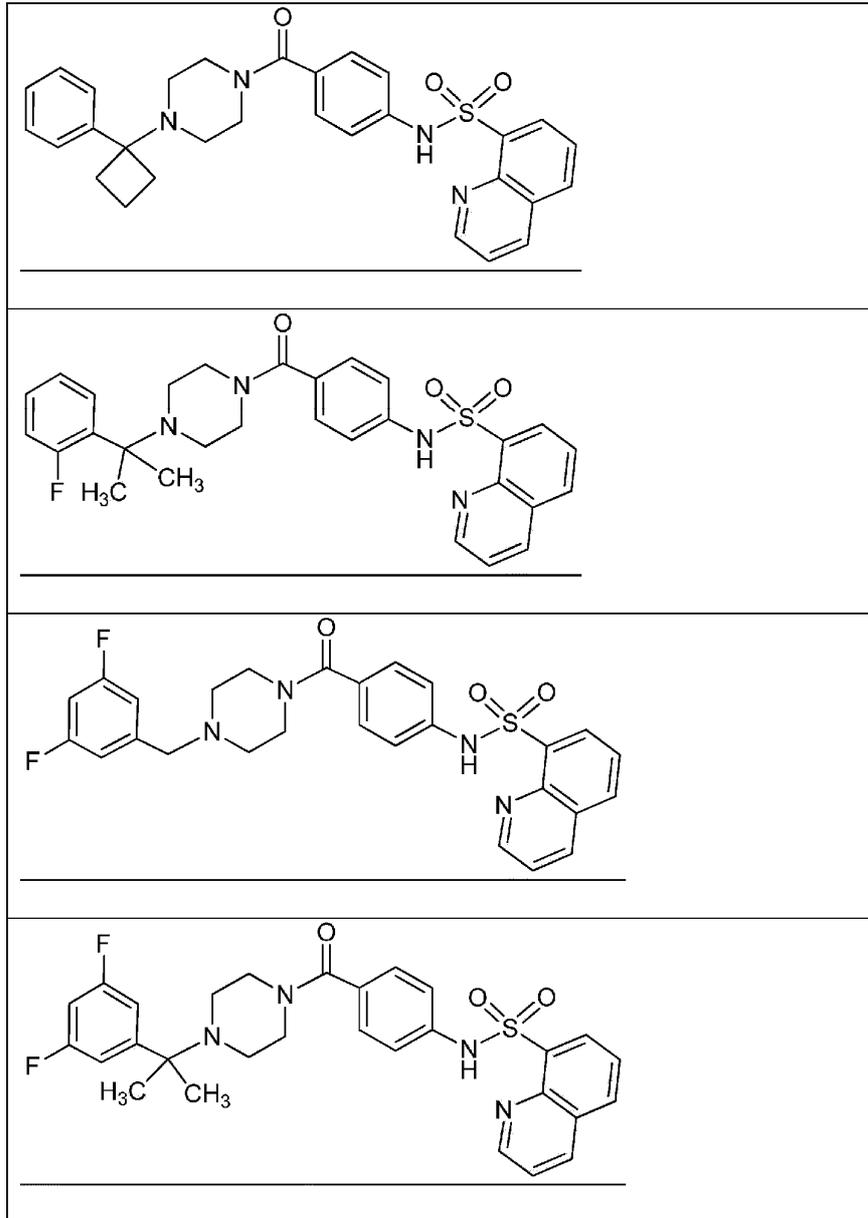


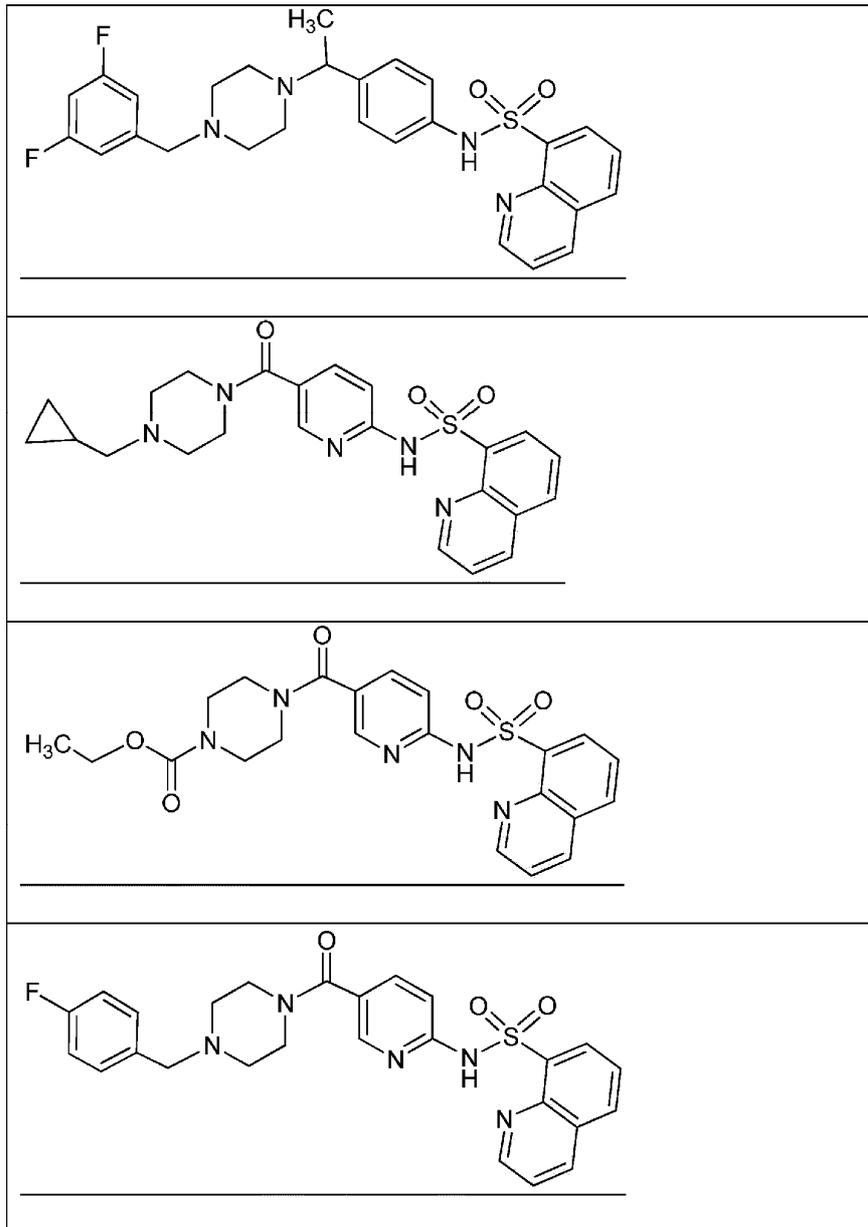


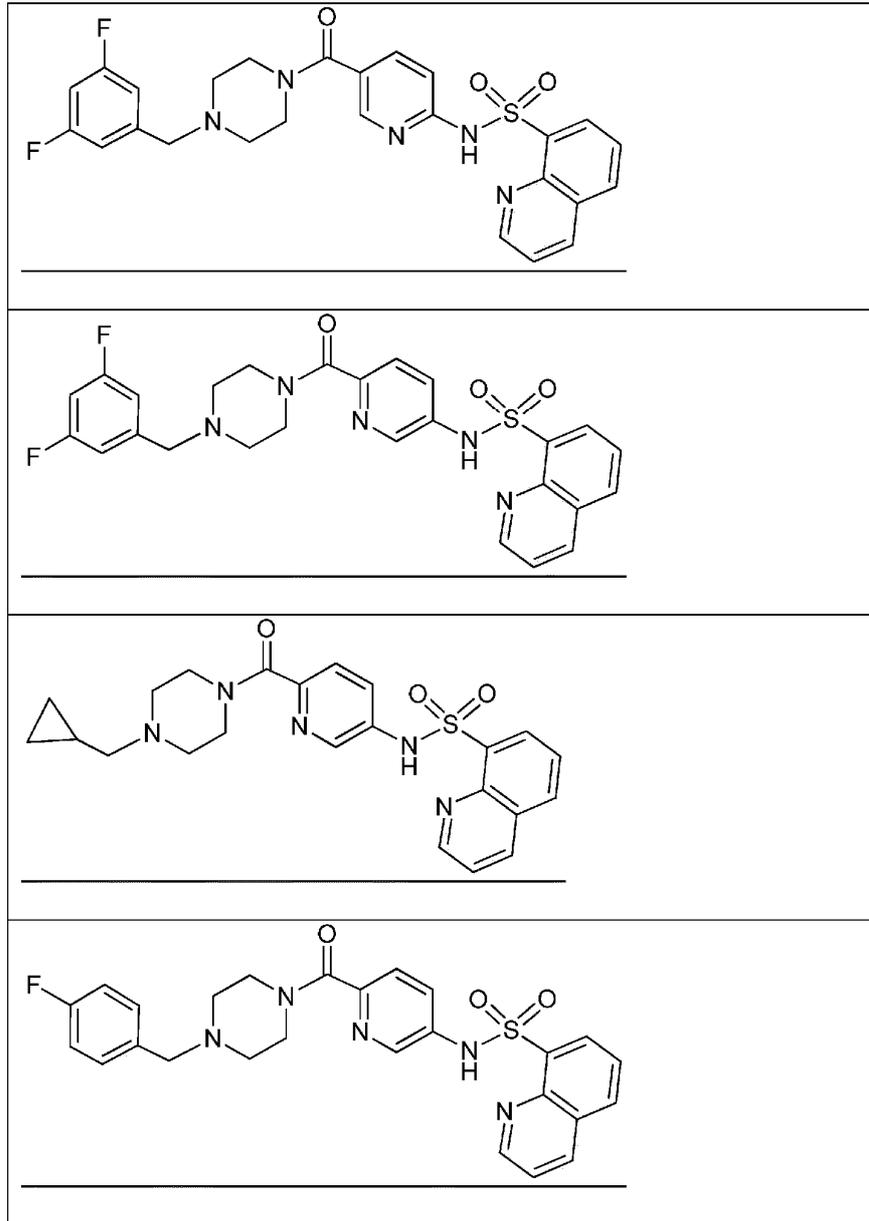


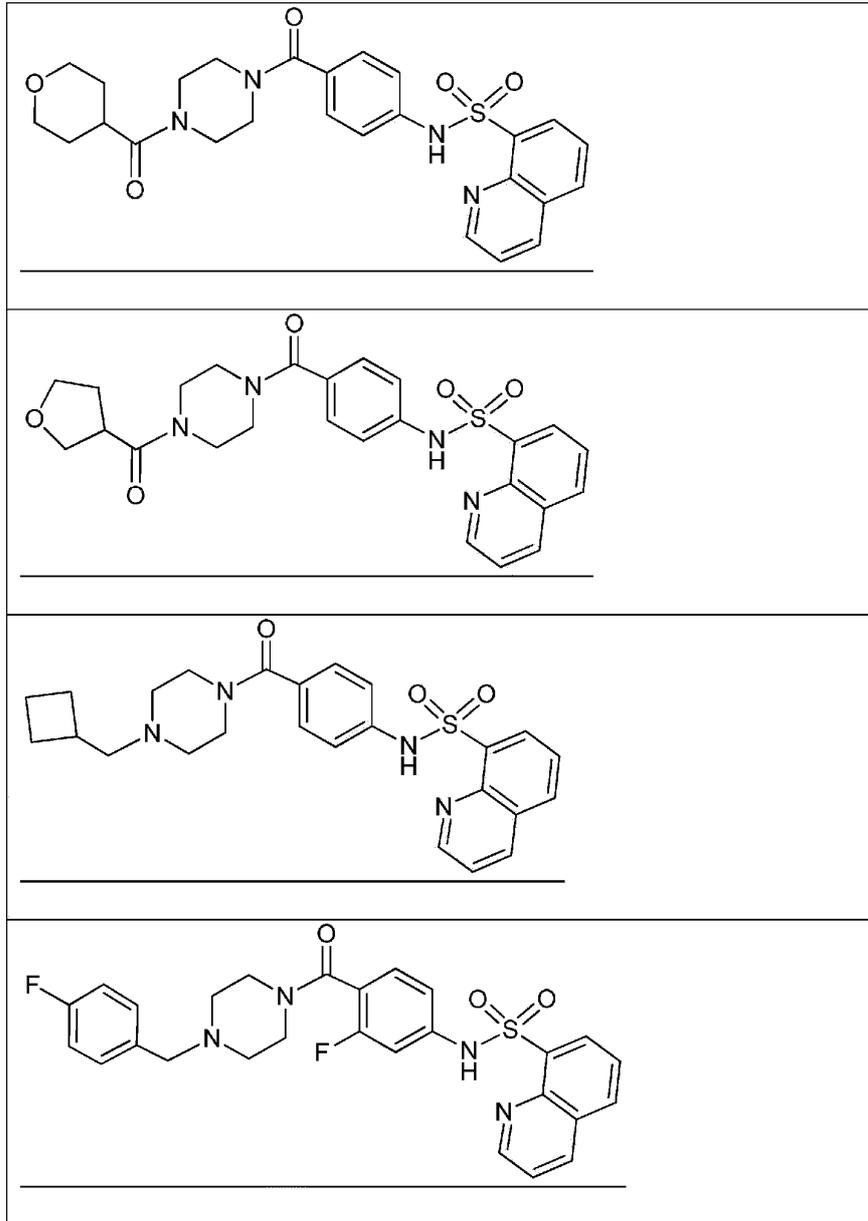


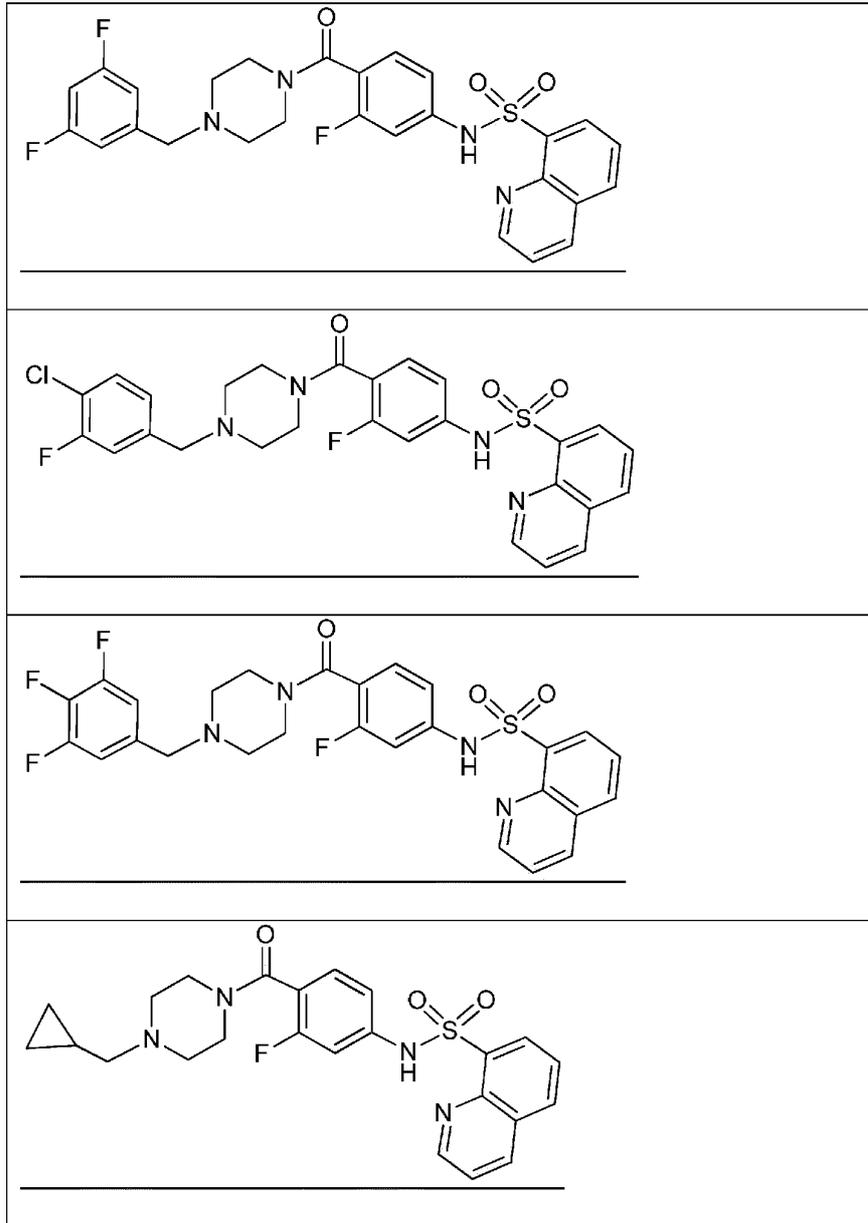


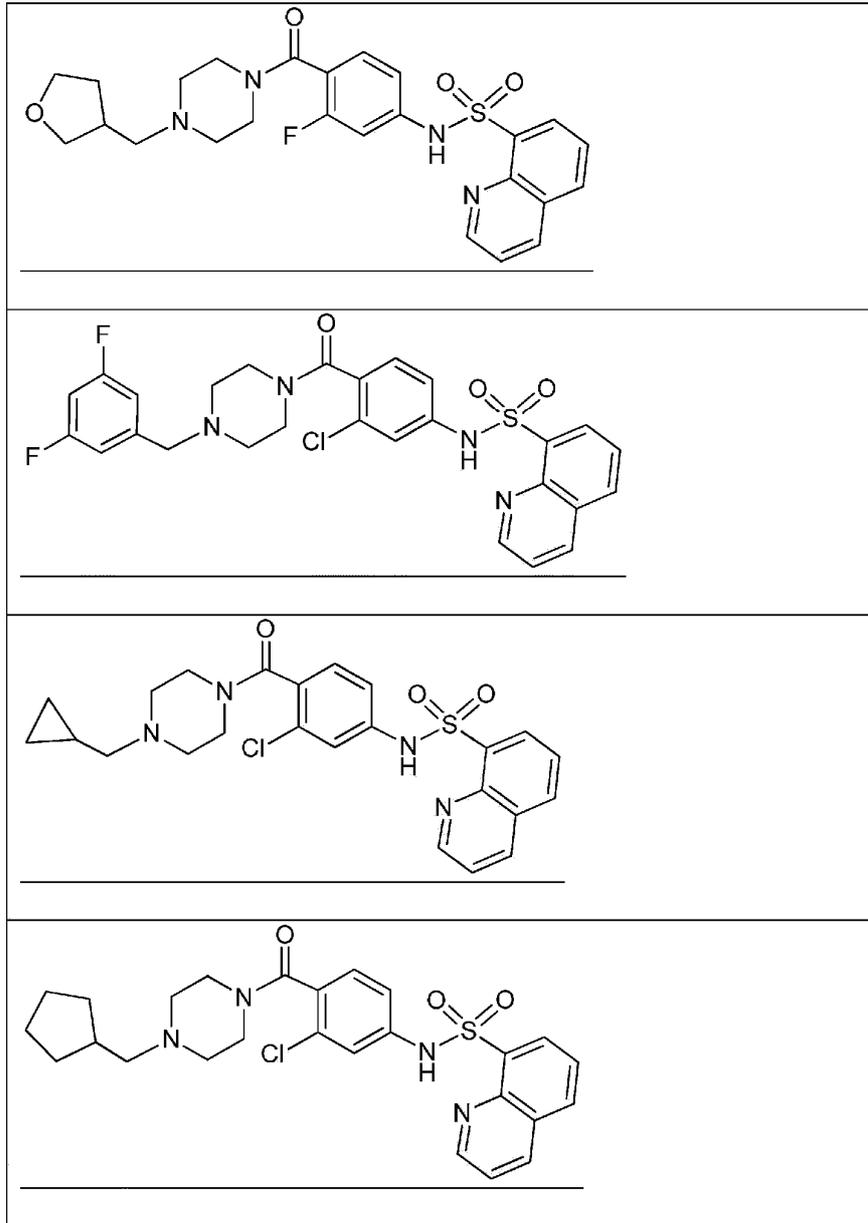


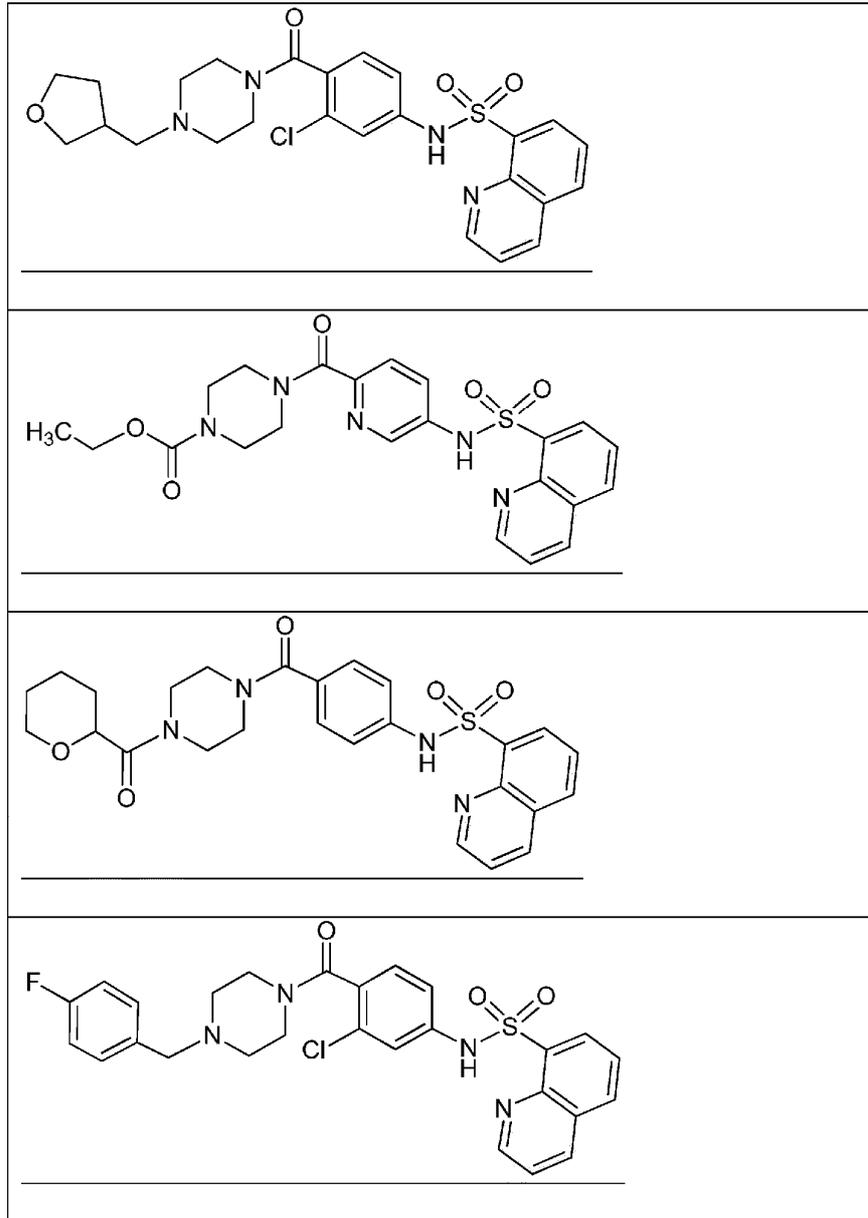


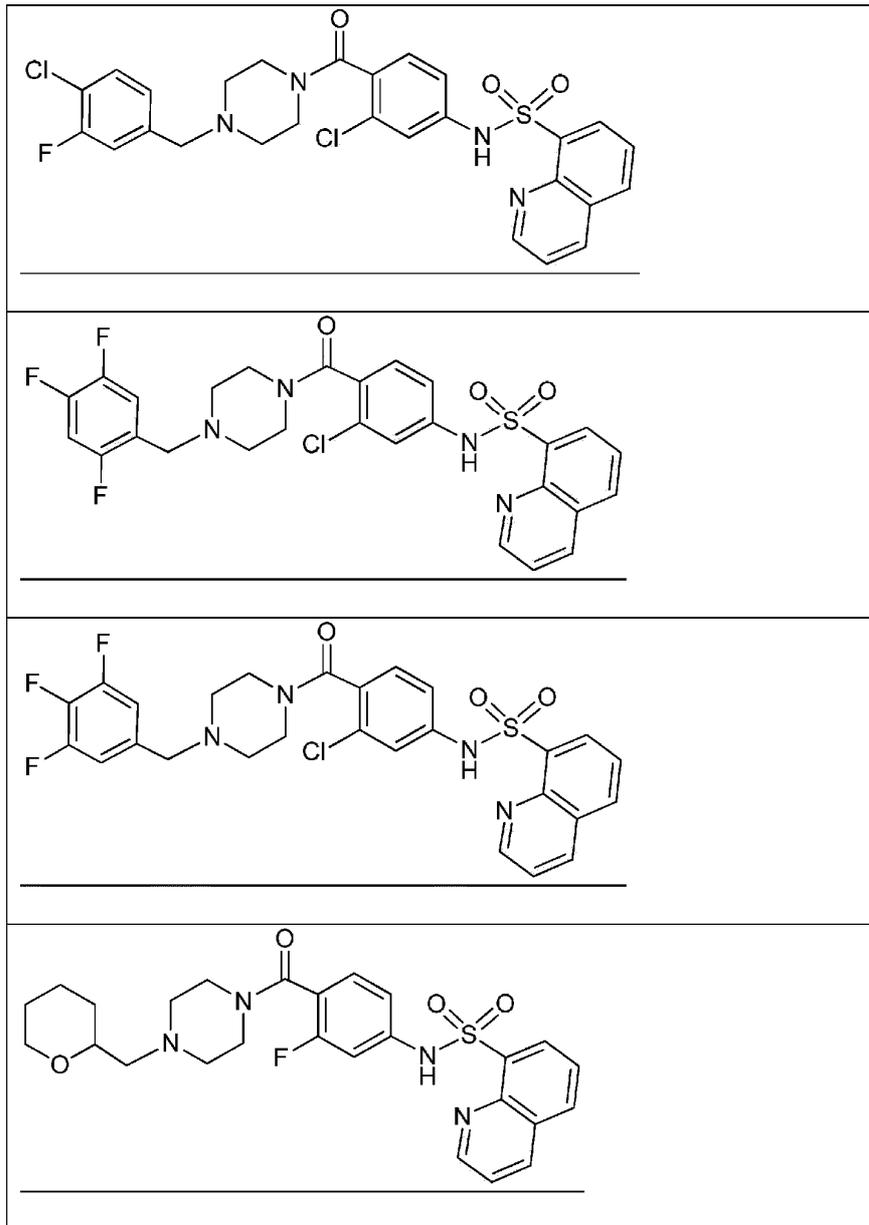


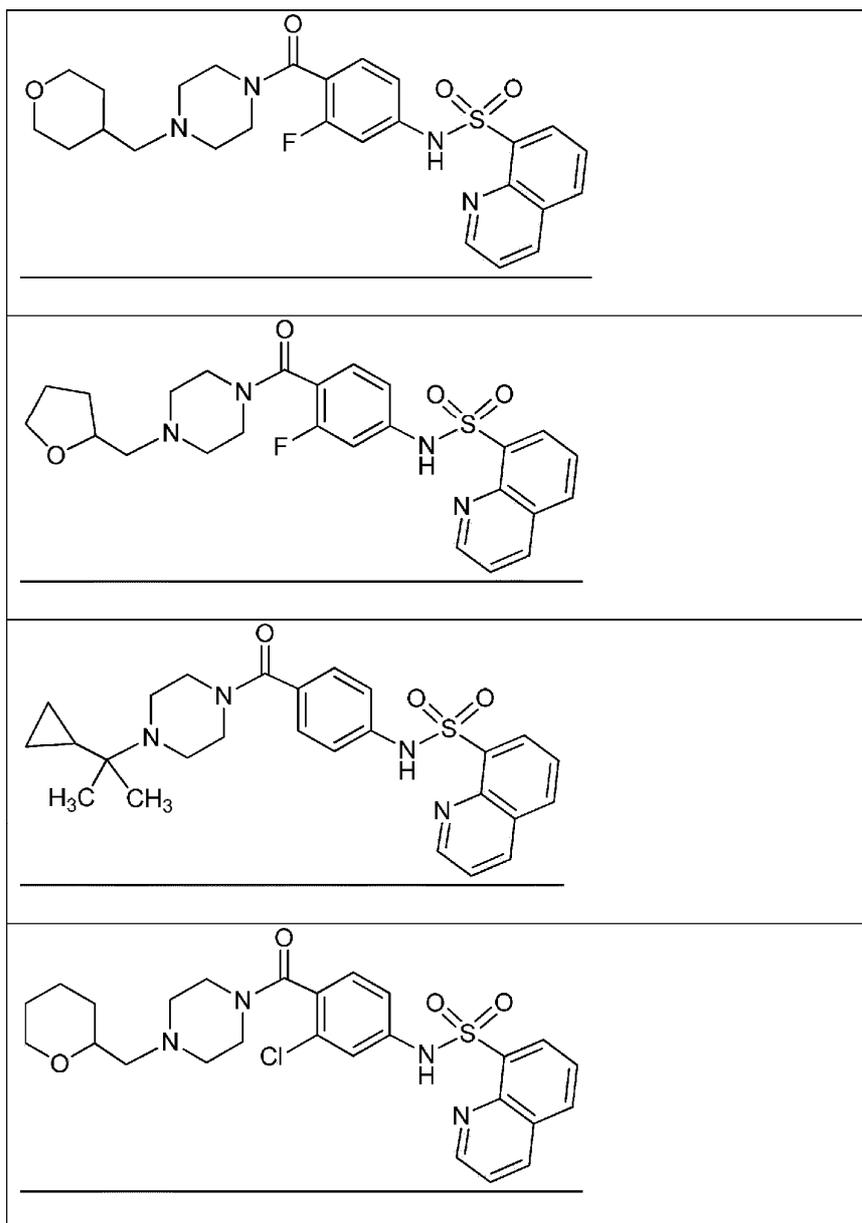


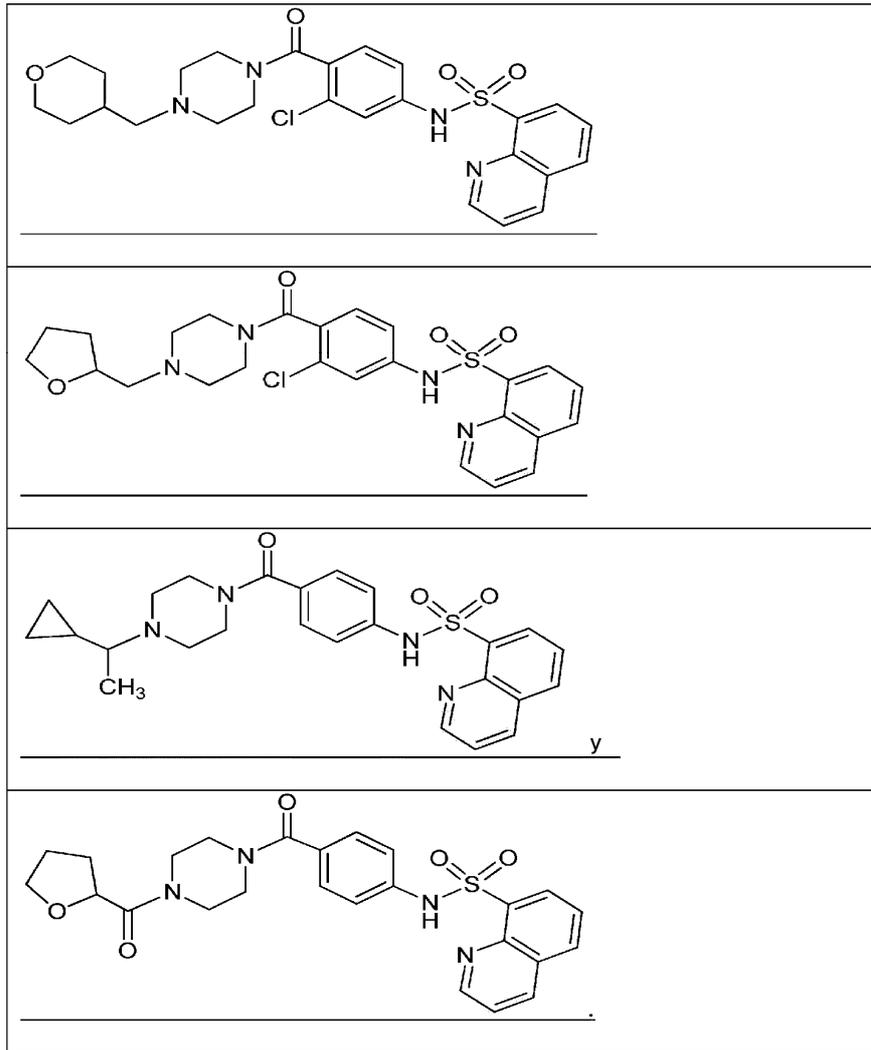




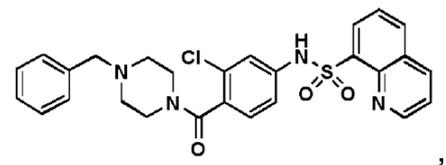
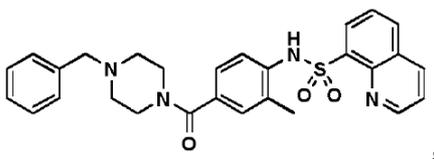
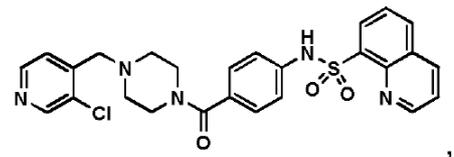
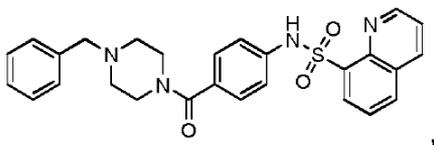


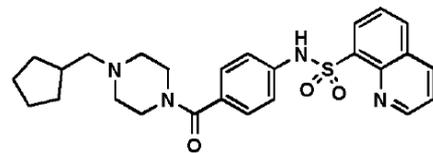
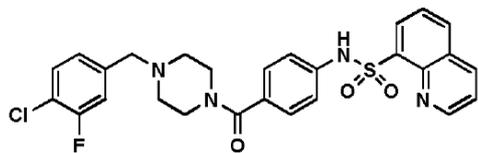
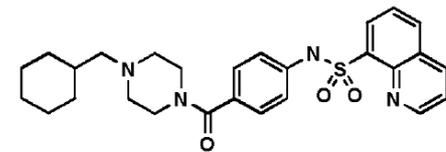
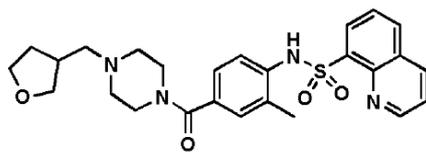
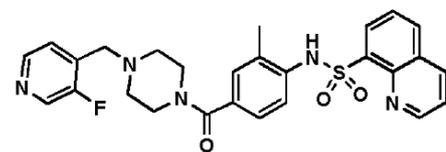
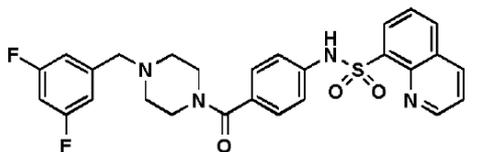
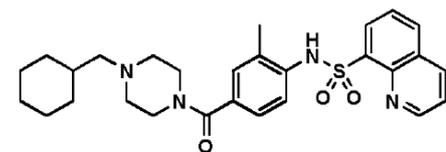
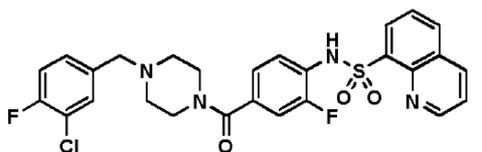
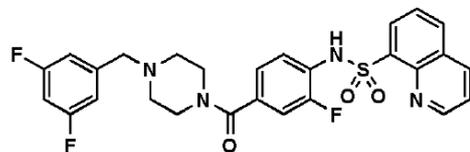
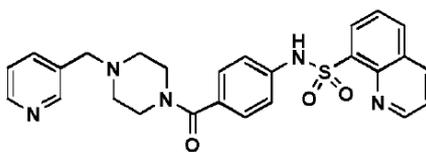
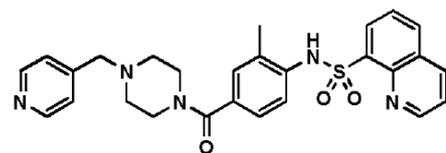
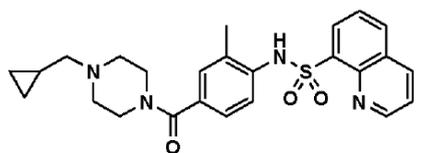
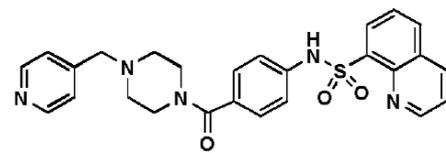
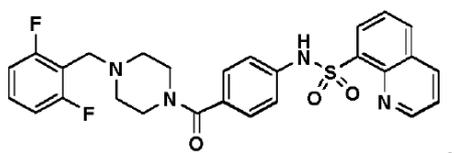
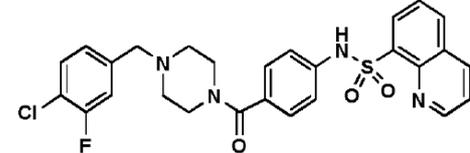
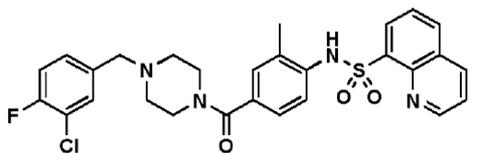
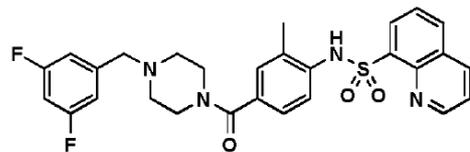
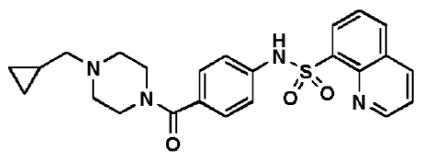




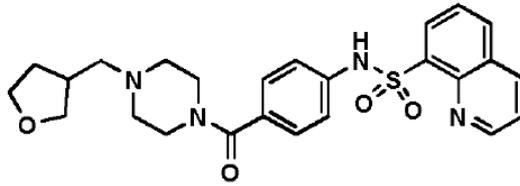


12. El compuesto para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto se selecciona de:

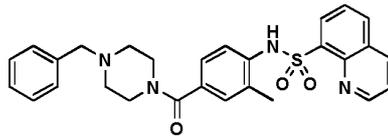




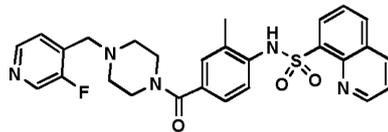
y



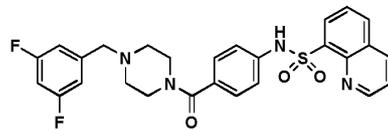
13. El compuesto para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es



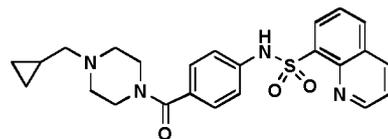
5 14. El compuesto para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es



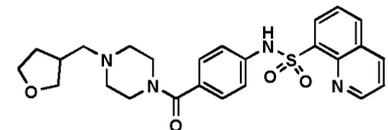
10 15. El compuesto para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es



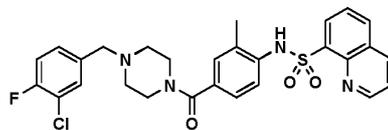
16. El compuesto para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es



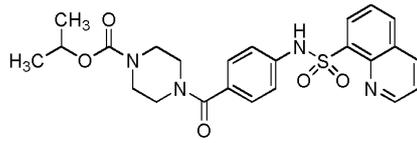
15 17. El compuesto para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es



18. El compuesto para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es



20 19. El compuesto para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es



20. El compuesto para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es



5 21. El compuesto para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es

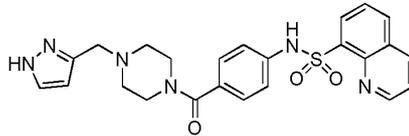


FIG. 1

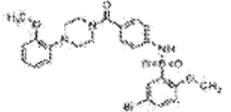
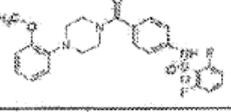
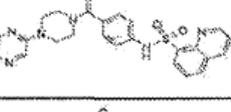
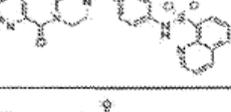
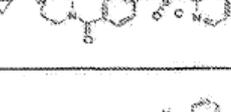
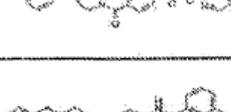
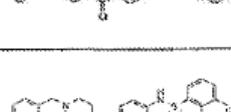
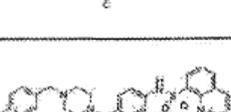
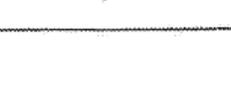
Estructura	% Act. R510Q	% Act. R532W	% Act. T384W	% Act. TS	PKR TS AC50 (μM)	PKR R510Q AC50 (μM)	PKR R532W AC50 (μM)	PKR T384W AC50 (μM)	PKR G332S AC50 (μM)	PKR G364D AC50 (μM)	PKR G37E AC50 (μM)	PKR R479H AC50 (μM)
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B		CC	BB	BB		CC		AA
	B	B	B	B								
	B	B	B	B	AA	BB	AA	AA	BB	BB	CC	AA
	B	B	B	B								
	B	B	B	B		AA	AA	AA		BB		AA
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								

FIG. 1

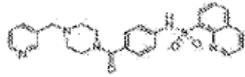
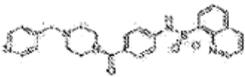
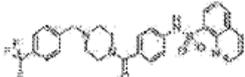
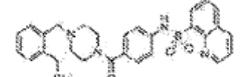
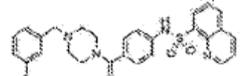
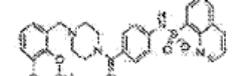
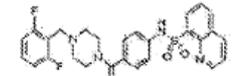
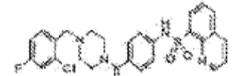
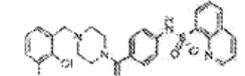
	B	B	B	B			BB	AA	AA	AA	BB		AA
	B	B	B	B	AA	AA	AA	AA	AA	CC	BB		AA
	A	A	A	B									
	B	B	B	B									
	B	B	B	B	AA	AA	AA	AA					
	B	B	B	B									
	B	B	B	B									
	B	B	B	B	AA	AA	AA	AA					
	B	B	B	B	AA	AA	AA	AA					
	B	B	B	B									
	B	B	B	B	AA	BB	AA	AA					

FIG. 1

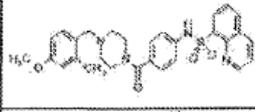
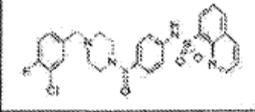
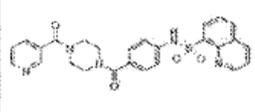
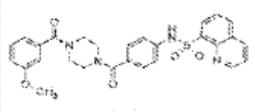
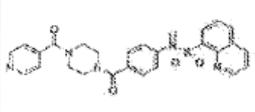
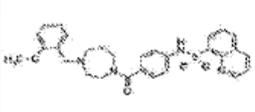
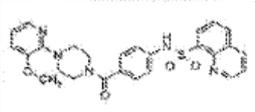
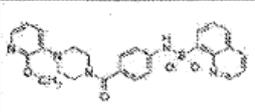
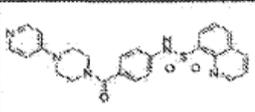
	B	B	B	B	BB	CC	AA	BB					
	B	B	B	B		AA	AA			BB			AA
	B	B	B	B									
	B	B	B	B									
	B	B	B	B									
	B	B	B	B									
	B	B	B	A									
	A	B	A	B									
	B	B	B	B		CC		BB	AA				BB
	B	B	B	A	AA	BB	AA	AA	AA	BB			AA
	B	B	B	B									

FIG. 1

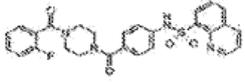
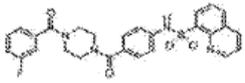
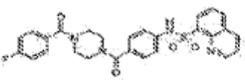
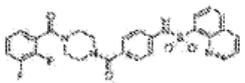
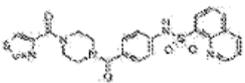
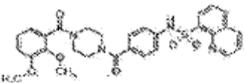
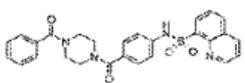
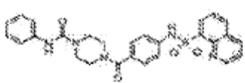
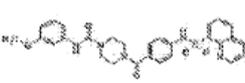
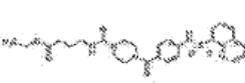
	B	B	A	A									
	B	B	B	B									
	A	A	A	A									
	B	B	B	B					AA	BB		AA	
	B	A	A	A		CC	CC			CC		CC	
	B	B	A	B									
	B	A	A	A									
	B	B	B	B									
	B	B	A	A									
	A	B	A	B									
	A	B	B	B									

FIG. 1

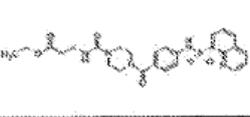
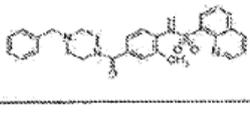
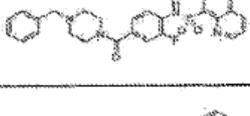
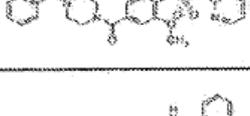
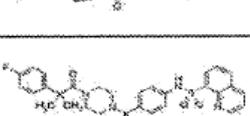
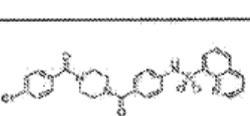
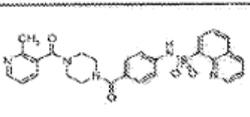
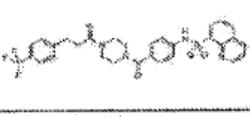
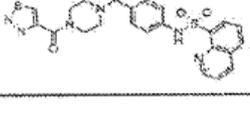
	B	B	B	B															
	B	A	B	B															
	B	A	B	A															
	B	B	A	A															
	B	A	B	A															
	B	A	A	A															
	B	A	B	A															
	B	B	B	B															
	B	B	B	B															
	B	B	B	B															

FIG. 1

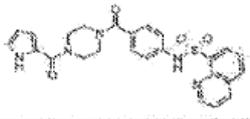
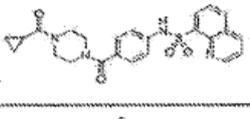
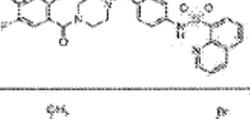
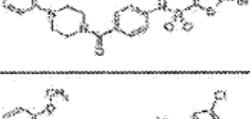
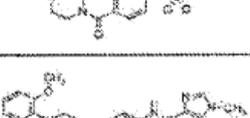
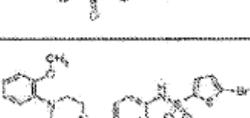
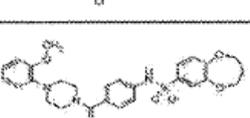
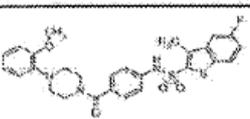
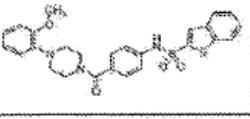
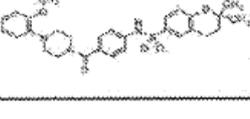
	B	B	A	B														
	A	A	A	A														
	B	B	B	B														
	B	B	A	A														
	B	B	B	B														
	A	B	A	A														
	B	B	B	B														
	B	B	B	B														
	B	A	A	A														
	B	B	B	B														

FIG. 1

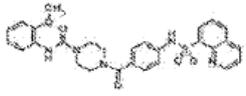
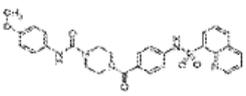
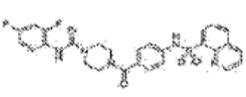
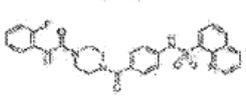
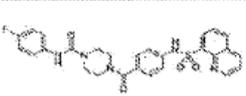
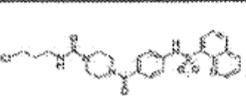
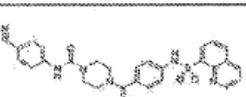
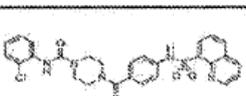
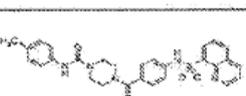
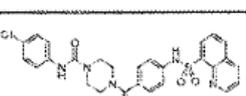
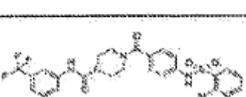
	B	B	B	B															
	A	B	B	A															
	B	B	B	B															
	B	B	B	B															
	B	B	B	B															
	B	B	B	B															
	B	B	B	B															
	B	A	A	A															
	B	A	A	A															
	B	A	A	A															
	B	A	A	A															

FIG. 1

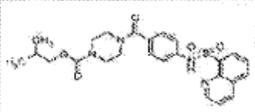
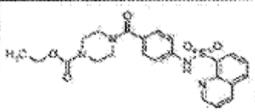
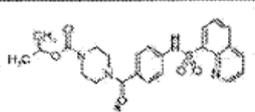
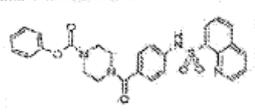
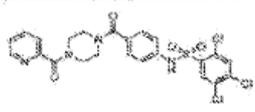
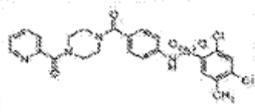
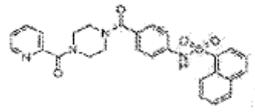
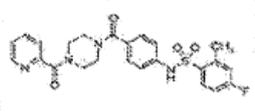
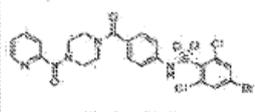
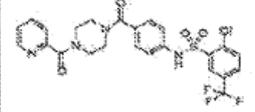
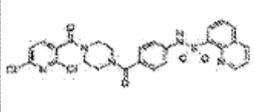
	B	A	A	A			CC	BB	BB	BB	CC		BB
	B	A	A	A									
	B	A	A	A			CC	AA	BB	CC	CC	CC	BB
	B	B	B	B									
	B	B	B	B									
	B	B	B	B									
	B	B	B	B									
	B	B	B	B									
	A	B	B	B									
	B	B	B	B									
	A	B	B	B									

FIG. 1

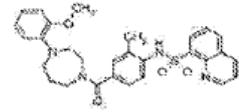
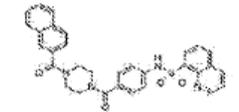
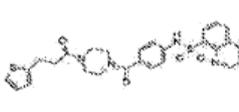
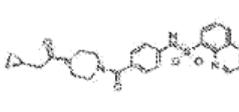
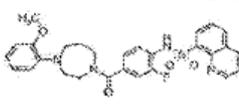
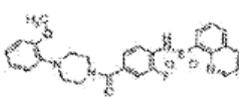
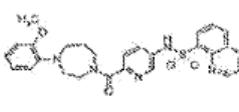
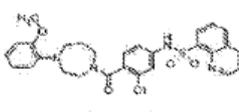
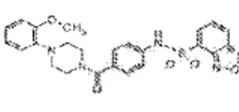
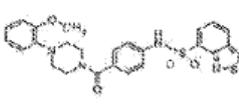
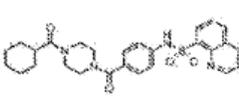
	B	A	A	A										
	B	A	B	B										
	A	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	A	A	B	B										
	B	A	B	B										
	A	B	B	B										
	A	B	B	A										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										

FIG. 1

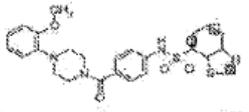
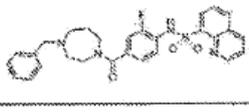
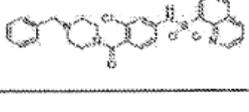
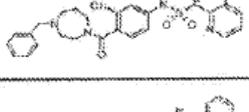
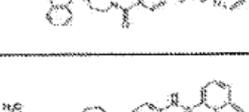
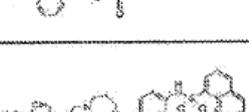
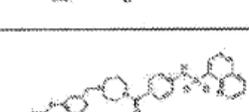
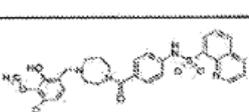
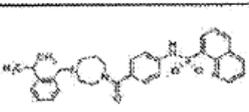
	A	B	A	A	AA	BB	AA	AA						
	B	B	B	A										
	B	B	B	B										
	B	C	B	B										
	B	B	B	B		CC	CC							
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B	CC		CC							
	B	B	B	B										
	A	B	B	B										

FIG. 1

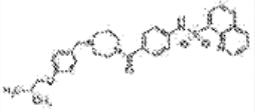
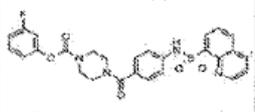
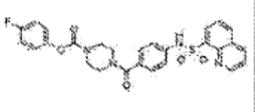
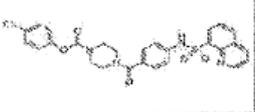
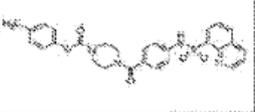
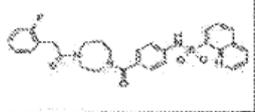
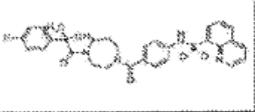
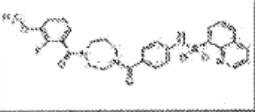
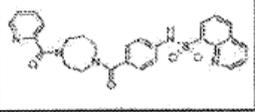
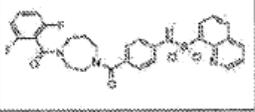
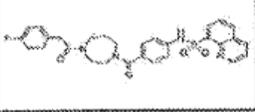
	B	B	B	B														
	B	B	B	B														
	B	B	B	B														
	B	B	A	B														
	B	B	B	B														
	B	B	B	B														
	B	B	B	B														
	A	A	B	A														
	A	A	A	B														
	A	B	B	A														
	A	B	B	B														

FIG. 1

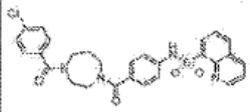
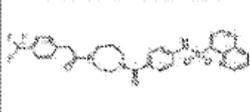
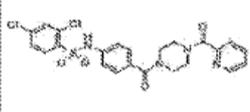
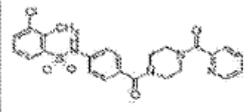
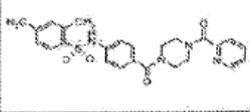
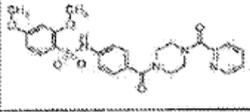
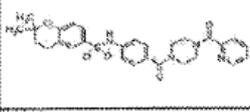
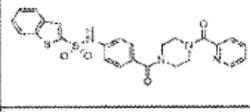
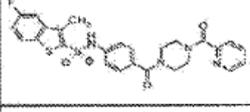
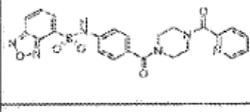
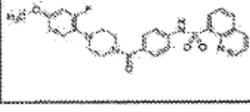
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	A	B										
	A	A	B	A										
	A	B	B	A										
	A	B	B	B										
	B	B	B	A										
	B	B	B	B										
	B	B	A	B										
	B	B	B	B										
	B	A	B	B										

FIG. 1

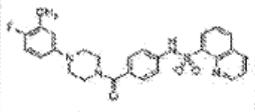
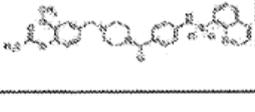
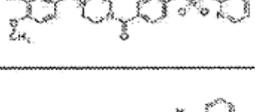
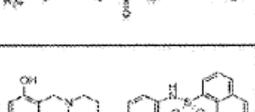
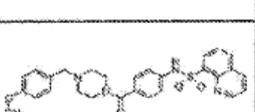
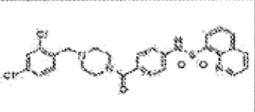
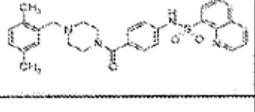
	B	B	B	B										
	B	B	B	B	CC	CC	BB							
	B	B	B	B	BB	CC	BB	BB						
	B	B	B	B										
	A	A	B	A										
	A	B	B	B										
	B	A	B	A										
	A	B	B	B										
	B	A	B	A										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B		AA	AA	AA		BB			AA	

FIG. 1

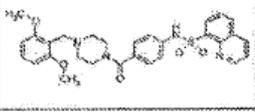
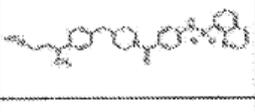
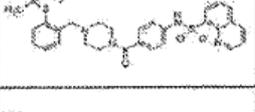
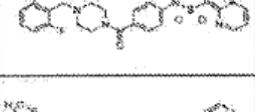
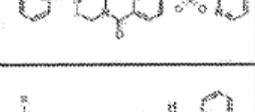
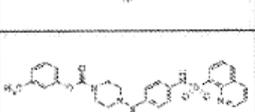
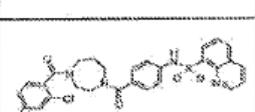
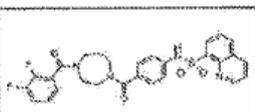
	B	B	B	B														
	B	B	B	B	CC	CC	CC	CC										
	B	B	B	B	BB	CC	BB	BB										
	B	B	B	B	AA	AA	AA	AA										
	B	B	B	B	AA	AA	AA	AA										
	B	B	B	B	AA	AA	AA											
	B	B	B	B	AA	CC												
	B	B	B	B														
	A	B	B	B														
	B	B	B	B														

FIG. 1

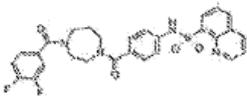
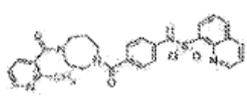
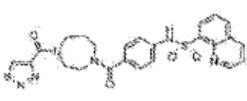
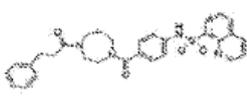
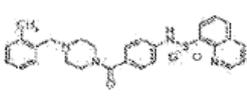
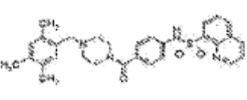
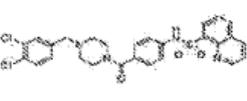
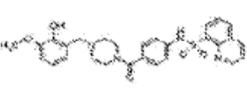
	B	B	B	B															
	B	B	B	B															
	B	B	B	B															
	A	B	B	B															
	B	B	B	B															
	B	B	B	A															
	B	B	B	B															
	B	B	A	A															
	B	B	A	A															
	A	B	A	A															
	B	B	A	A															

FIG. 1

	B	B	B	B	CC	CC	CC	CC						
	B	B	B	B										
	B	B	B	B	CC	CC	BB							
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B	CC									
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										

FIG. 1

	B	B	B	B														
	B	B	B	B														
	B	B	B	B														
	B	B	B	B														
	B	B	B	B														
	B	B	B	B														
	A	B	B	B														
	B	A	B	A														
	B	B	B	B														
	B	B	A	A														
	B	B	B	B														

FIG. 1

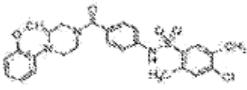
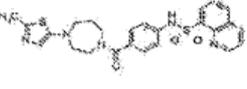
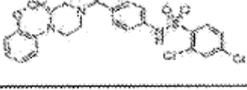
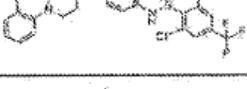
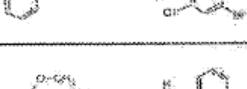
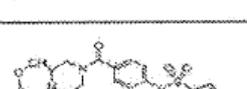
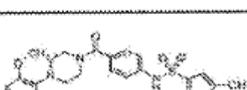
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	A	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B			CC							
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										

FIG. 1

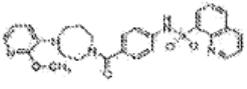
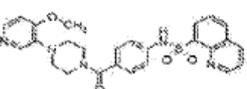
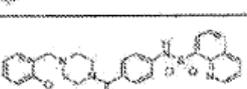
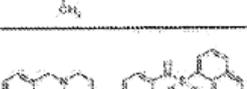
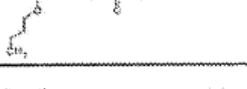
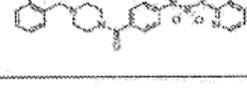
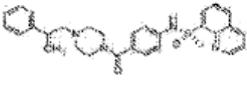
	A	B	B	B										
	B	B	B	B	BB	CC	CC	CC						
	B	A	B	B										
	B	B	B	B	AA	BB	AA							
	A	A	B	A										
	B	B	B	B	AA	CC	AA	AA						
	B	B	B	B	BB	CC	AA	BB						
	B	B	B	B										
	B	A	A	A										
	B	B	B	B	AA	BB	AA	AA						
	B	B	B	B	BB	CC	BB	BB						

FIG. 1

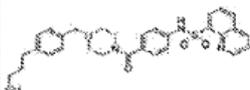
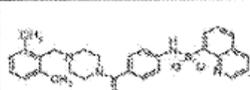
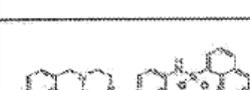
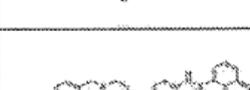
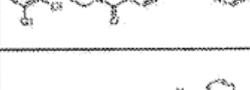
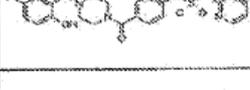
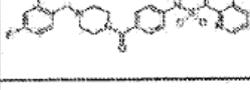
	B	B	B	B	CC	CC	BB	BB						
	B	B	B	B										
	B	B	B	B		CC								
	B	B	B	B	CC	CC	BB							
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B	AA	AA	AA							
	B	B	B	B	AA	AA								
	B	B	B	B	AA	AA	AA	AA						
	B	B	C	B	AA	AA								
	B	B	B	B	AA	CC								

FIG. 1

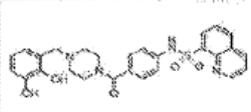
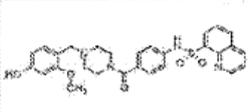
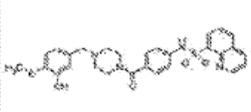
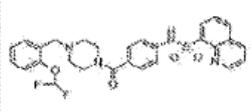
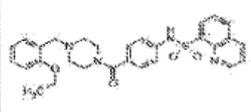
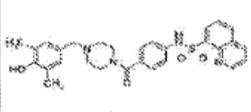
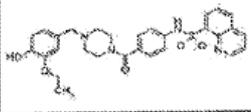
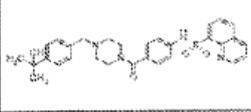
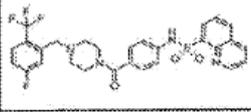
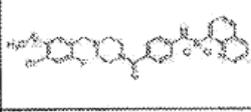
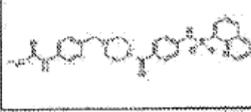
	B	B	B	B	AA	AA		AA						
	B	B	B	B	AA	BB	AA	AA						
	B	B	B	B		CC	AA							
	B	B	B	B										
	B	B	A	B	AA	BB	AA	AA						
	B	B	B	B										
	B	B	B	B	AA	CC								
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										

FIG. 1

	B	B	B	B										
	B	B	A	B										
	B	B	B	B										
	B	B	A	A										
	B	B	B	B	AA	CC	AA	AA						
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	A	A	B	B										
	B	B	B	B										
	B	A	B	B										

FIG. 1

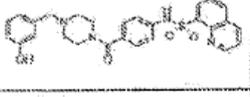
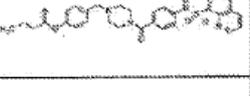
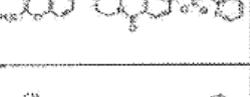
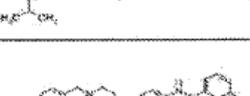
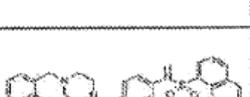
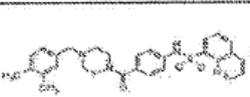
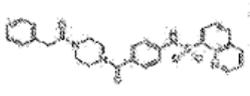
	B	A	A	B											
	B	A	A	B											
	B	B	B	B											
	B	B	A	B											
	A	A	A	B											
	A	A	A	B											
	B	A	B	B											
	A	A	B	B											
	A	A	A	B											
	B	B	B	B											
	B	B	A	B											

FIG. 1

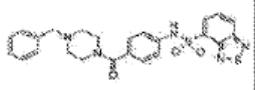
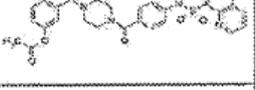
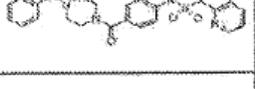
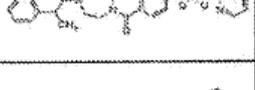
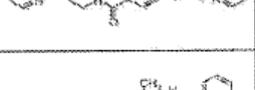
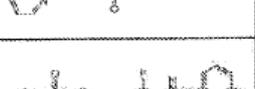
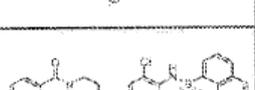
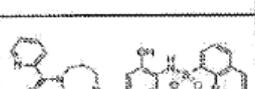
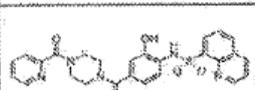
	B	B	A	B															
	B	B	B	B															
	B	B	B	B															
	B	B	B	B															
	B	B	B	B															
	B	A	B	B						BB									
	B	B	B	B															
	B	B	B	B															
	B	A	B	B															
	B	A	A	B															
	B	A	B	B															

FIG. 1

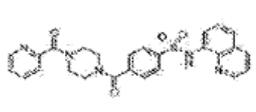
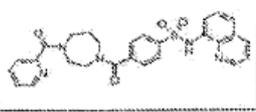
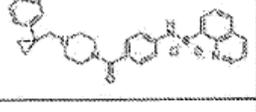
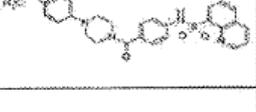
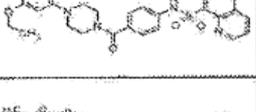
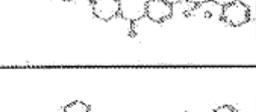
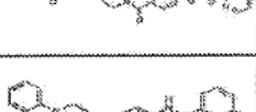
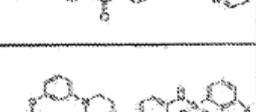
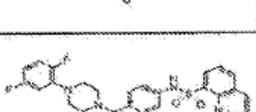
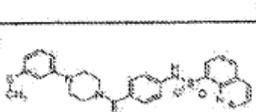
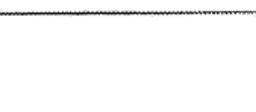
	B	B	B	B										
	B	A	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	A	B	B										
	B	A	B	B										
	B	B	B	B										
	B	A	B	B										
	B	A	B	A										
	B	B	B	B										

FIG. 1

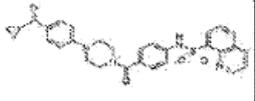
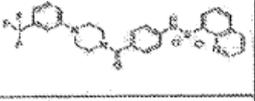
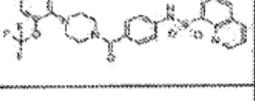
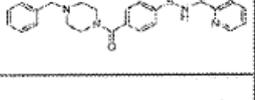
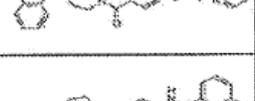
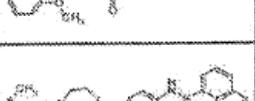
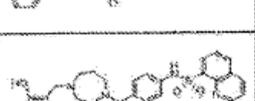
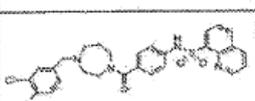
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B	AA	BB	AA	AA						
	B	B	B	B										
	B	A	B	B										
	B	A	B	B										
	B	A	B	B										
	B	A	B	B										
	B	A	B	B										
	B	B	B	B										

FIG. 1

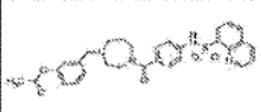
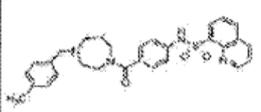
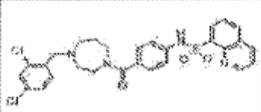
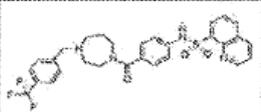
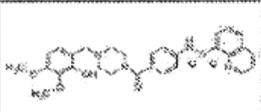
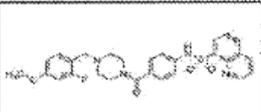
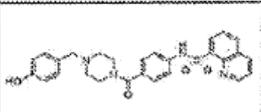
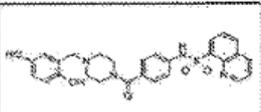
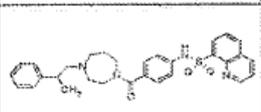
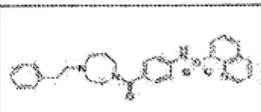
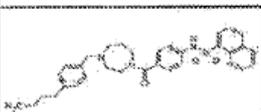
	B	B	B	B														
	B	B	B	B														
	B	B	A	B														
	B	B	B	B														
	B	B	A	B														
	B	B	A	B														
	B	B	B	B														
	B	B	B	B														
	A	A	B	B														
	B	A	B	A														
	A	B	B	B														

FIG. 1

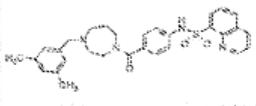
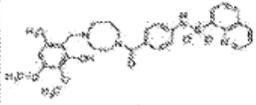
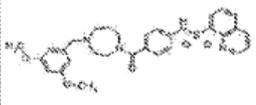
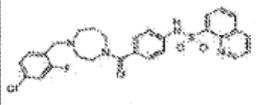
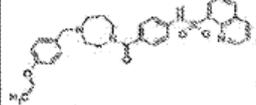
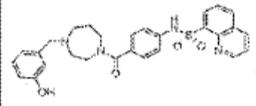
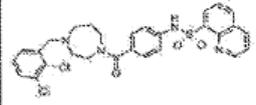
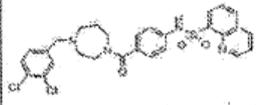
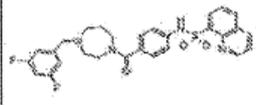
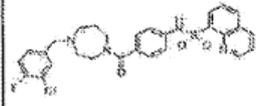
	B	B	B	B										
	B	A	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B		CC								
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	A	A	A	A										
	A	A	A	A										

FIG. 1

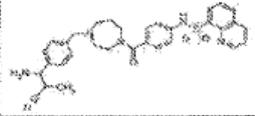
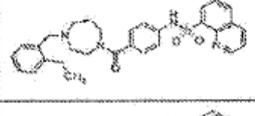
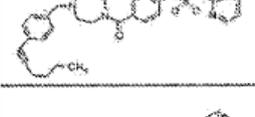
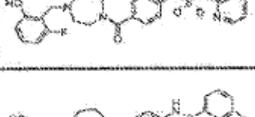
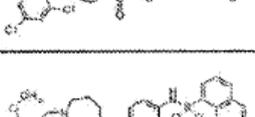
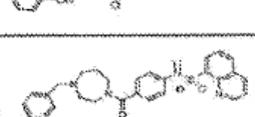
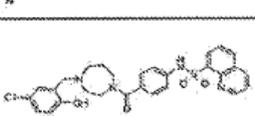
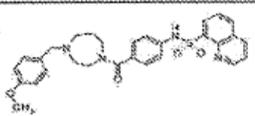
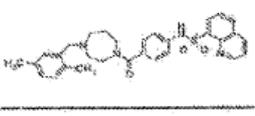
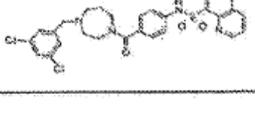
	B	B	B	B														
	B	A	A	A														
	B	A	A	A														
	B	B	A	B														
	B	A	A	A														
	B	B	B	B														
	B	A	A	A														
	B	A	A	A														
	B	A	A	B														
	A	A	B	A														

FIG. 1

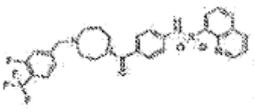
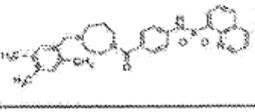
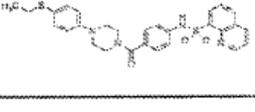
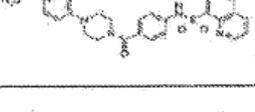
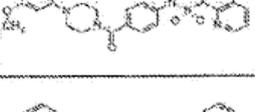
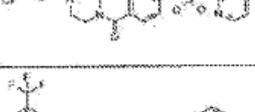
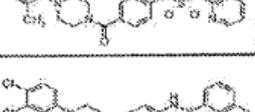
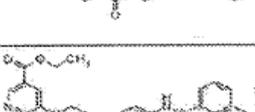
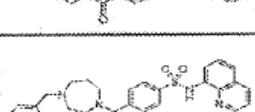
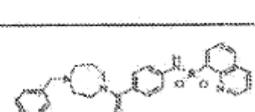
	B	A	A	B														
	B	B	B	A														
	A	A	A	A														
	B	B	A	A														
	A	A	A	A														
	A	A	A	A														
	B	B	B	B														
	A	A	A	A														
	B	B	B	A														
	B	A	B	B														
	B	A	B	B														

FIG. 1

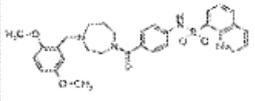
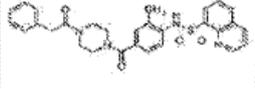
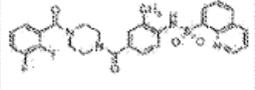
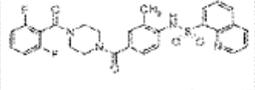
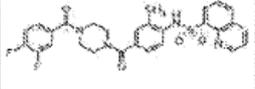
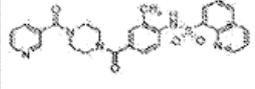
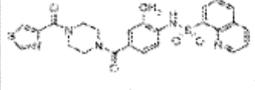
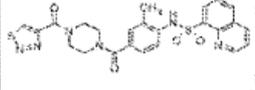
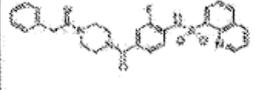
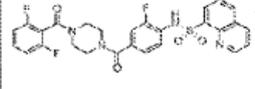
	B	A	B	B																
	B	A	B	B																
	B	A	A	B																
	B	A	B	B																
	B	B	A	B																
	B	A	A	B																
	A	A	A	B																
	B	B	B	B																
	B	B	B	B																
	B	B	B	B																
	B	A	A	A																

FIG. 1

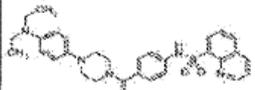
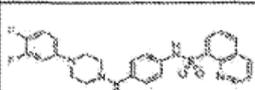
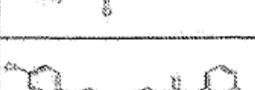
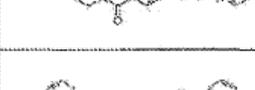
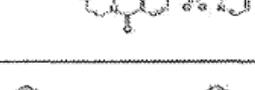
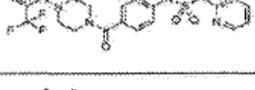
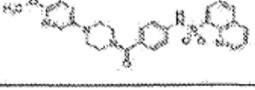
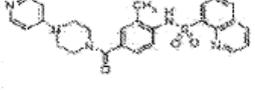
	B	A	A	B										
	B	A	B	B										
	B	A	B	B										
	B	A	B	B										
	B	B	B	B										
	B	A	B	B										
	A	A	A	B										
	B	A	B	B	AA	BB	AA	AA						
	B	A	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										

FIG. 1

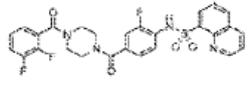
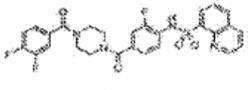
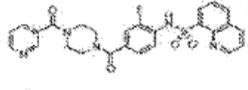
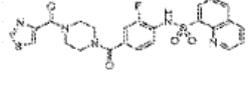
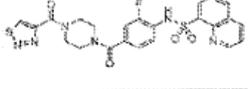
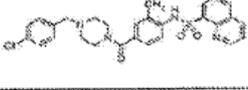
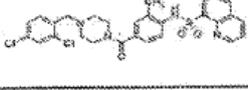
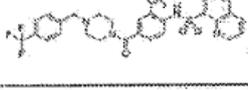
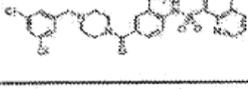
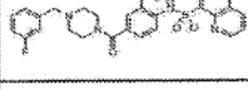
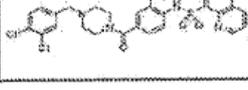
	A	A	A	B										
	B	B	A	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B	AA	AA								
	B	A	A	A										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B	AA	BB	AA							
	B	B	A	B										
	B	A	A	B										

FIG. 1

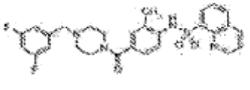
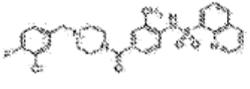
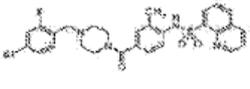
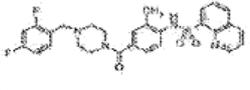
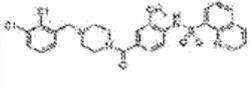
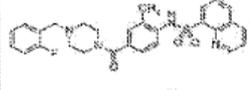
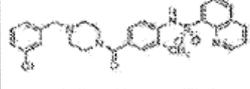
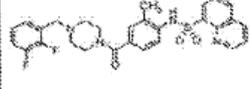
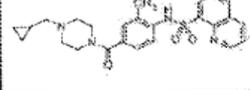
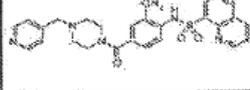
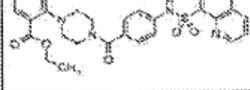
	B	A	A	A									
	B	B	B	B									
	B	B	A	B									
	B	B	B	B									
	B	B	B	B									
	B	B	B	B									
	B	B	B	B									
	B	B	B	B									
	B	B	B	B									
	B	B	A	B									
	B	B	B	B	AA	CC	AA	AA		BB		AA	

FIG. 1

	B	B	B	B									
	B	A	B	B									
	B	A	B	B									
	B	A	B	B									
	B	A	B	B									
	B	B	B	B									
	B	B	B	B	AA	BB	AA	AA					
	B	A	B	B									
	B	A	B	B									
	B	B	B	B									
	B	A	B	B									

FIG. 1

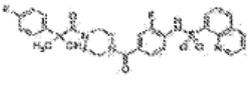
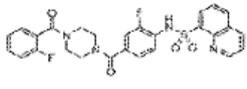
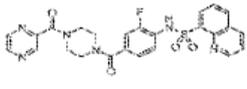
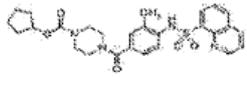
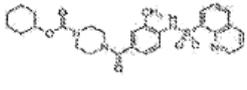
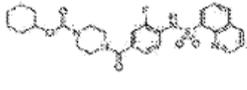
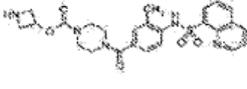
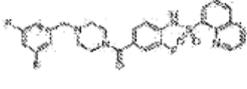
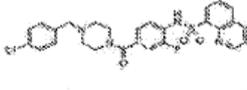
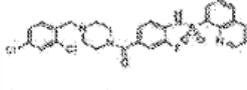
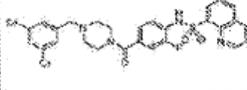
	B	A	A	A															
	A	B	B	A															
	B	B	A	B															
	A	A	A	B															
	B	B	A	B															
	B	A	B	B															
	B	A	B	B															
	B	A	B	B															
	B	B	A	B															
	B	B	B	B															
	B	A	A	B															

FIG. 1

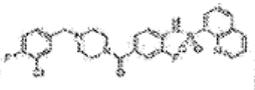
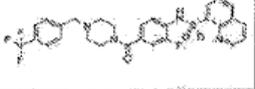
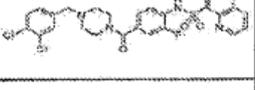
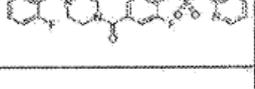
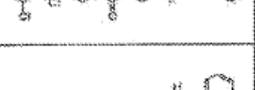
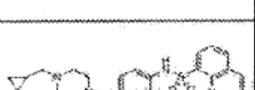
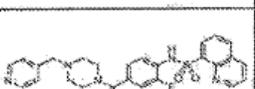
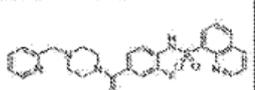
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										

FIG. 1

	B	B	B	B									
	B	B	B	B									
	B	B	B	B									
	B	B	B	B									
	B	B	B	B									
	B	A	B	B	AA	CC	AA	AA					
	B	A	A	B	BB	CC	BB	BB					
	B	B	B	B	CC	CC	CC	CC					
	B	B	A	B									
	B	A	A	B									
	A	A	A	B									

FIG. 1

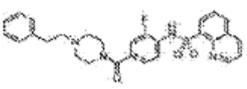
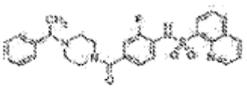
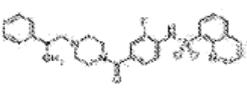
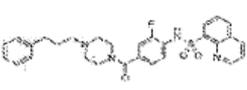
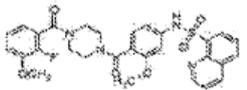
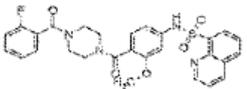
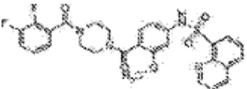
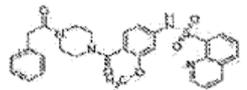
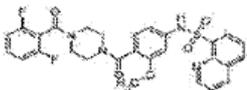
	B	A	B	B														
	B	A	B	B														
	B	B	B	B														
	A	B	B	B														
	B	B	B	A														
	B	A	A	A														
	A	B	B	B														
	B	B	B	B														
	B	B	B	B														
	B	B	B	B														
	B	B	B	B														

FIG. 1

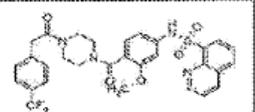
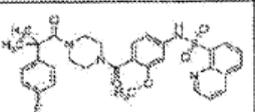
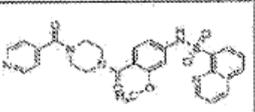
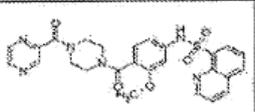
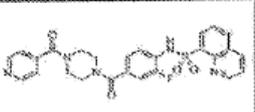
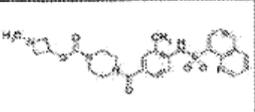
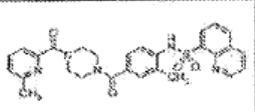
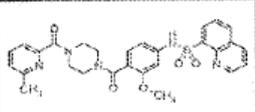
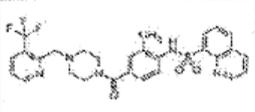
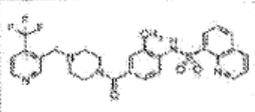
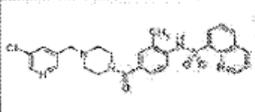
	B	B	B	B															
	B	B	B	B															
	B	B	B	B															
	B	B	B	B															
	B	B	B	B															
	A	A	B	B															
	B	B	B	B															
	A	A	B	B															
	B	B	B	B															
	B	B	B	B															
	B	B	B	B															

FIG. 1

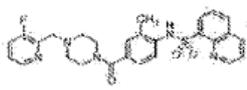
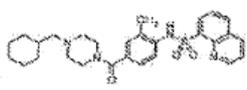
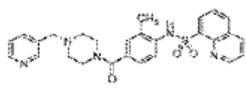
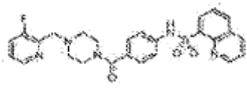
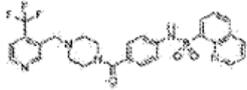
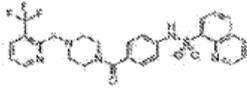
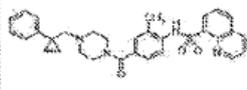
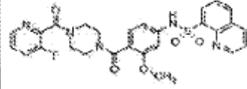
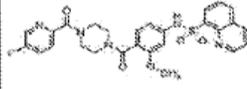
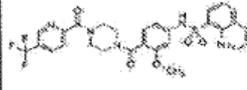
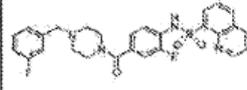
	B	B	B	B									
	B	A	B	B									
	B	B	B	B									
	B	B	B	B									
	B	B	B	B									
	B	B	B	B									
	B	B	B	B									
	B	B	B	B	AA	BB				CC			AA
	B	B	B	B									
	B	B	B	B	BB	CC	BB						
	B	B	B	B									

FIG. 1

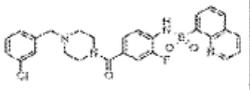
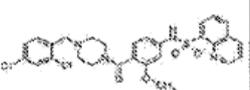
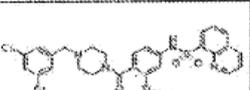
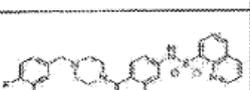
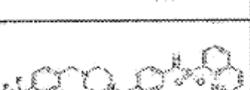
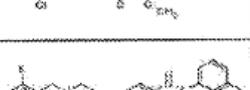
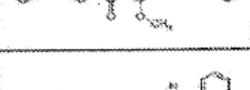
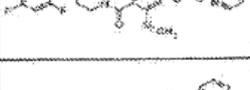
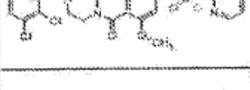
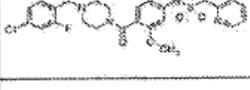
	B	B	B	B															
	B	B	B	A															
	B	B	A	B															
	B	A	B	B															
	A	A	A	A															
	A	B	B	B															
	A	A	B	B															
	B	B	B	B															
	B	B	B	B															
	B	A	B	B															
	B	B	B	B															

FIG. 1

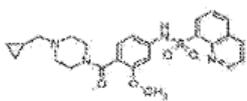
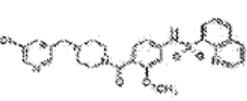
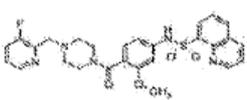
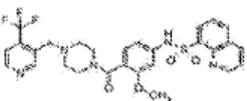
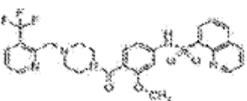
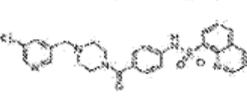
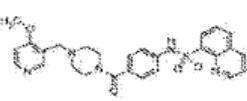
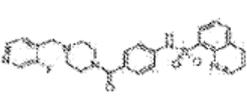
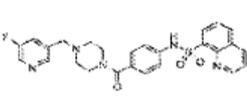
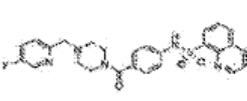
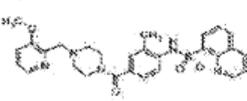
	B	A	B	B														
	B	A	A	A														
	A	B	B	B														
	B	A	B	B														
	B	B	B	B														
	B	B	A	B														
	B	B	B	B														
	B	B	B	B														
	B	B	B	B														
	B	A	A	B														
	A	A	B	B														

FIG. 1

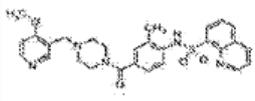
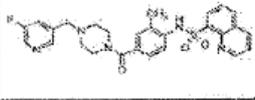
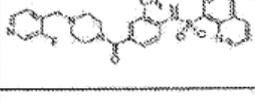
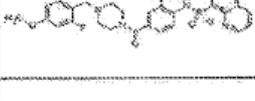
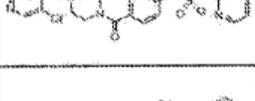
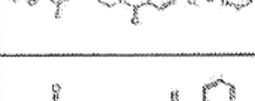
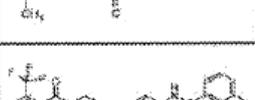
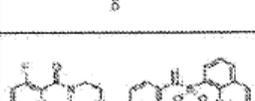
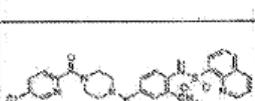
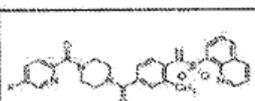
	B	A	B	B																
	B	A	B	B																
	B	B	B	B																
	B	B	B	A																
	B	B	A	B																
	B	A	B	B																
	B	A	A	A																
	B	A	B	A																
	B	A	A	B																
	A	A	B	B																
	B	A	B	A																

FIG. 1

	A	A	B	A										
	B	B	A	B										
	B	B	B	B										
	A	A	B	B										
	B	B	B	B										
	A	A	A	A										
	B	B	B	A										
	A	A	B	B										
	B	A	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										

FIG. 1

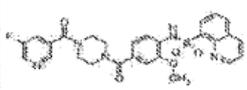
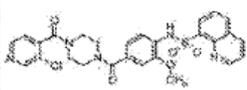
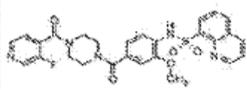
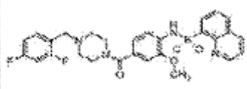
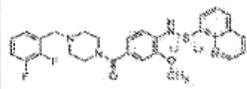
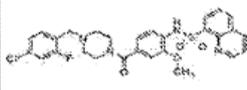
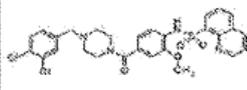
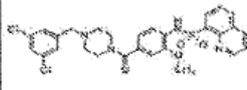
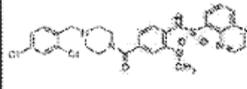
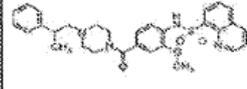
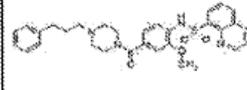
	B	A	B	B										
	B	A	A	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	A	A	A										
	B	A	A	A										
	B	A	B	B										
	B	B	A	A										

FIG. 1

	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B	AA	BB	AA	AA		BB		AA
	A	A	B	B								
	A	B	B	B								
	A	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	A	B	B								
	A	B	A	B								
	B	B	B	B								

FIG. 1

	A	A	A	B														
	B	A	B	B														
	A	A	B	B														
	A	B	B	B														
	B	A	B	B														
	B	A	B	B														
	B	B	B	B	AA	AA	AA	AA										
	B	B	B	B														
	B	B	B	B														
	B	B	B	B														

FIG. 1

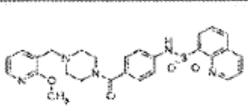
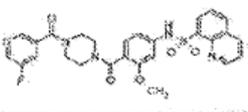
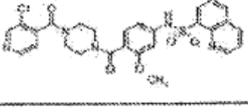
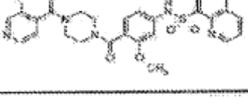
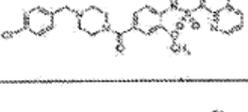
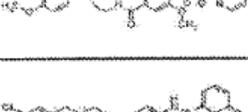
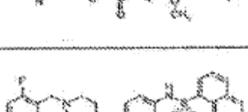
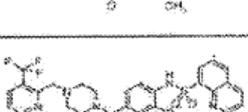
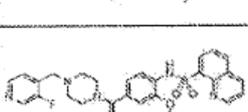
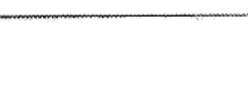
	B	B	B	B	AA	BB	AA	AA						
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	A	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	A	A	B	A										
	B	A	B	B										
	A	B	B	B										

FIG. 1

	B	B	B	B										
	A	A	B	B										
	A	B	B	B										
	A	B	B	B										
	B	B	B	B	AA	BB	AA							
	B	B	B	B	BB	CC	BB							
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	A	A	A										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										

FIG. 1

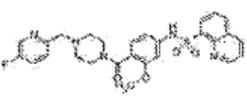
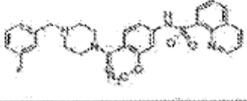
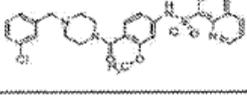
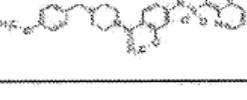
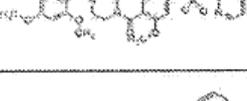
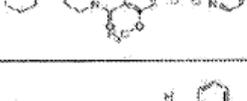
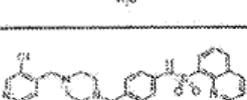
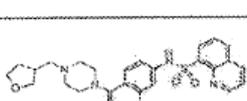
	B	B	B	B															
	B	B	B	B															
	A	A	B	B															
	A	A	B	B															
	B	A	B	B															
	B	B	B	B															
	A	A	B	B															
	A	A	B	B															
	A	A	B	B															
	B	A	B	B															
	B	B	B	B															

FIG. 1

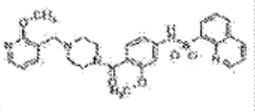
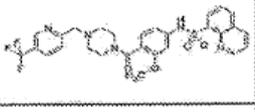
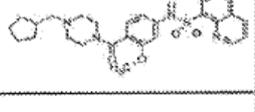
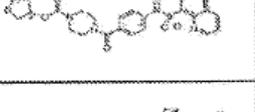
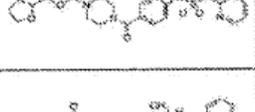
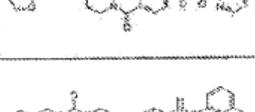
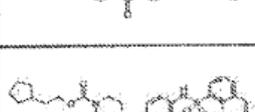
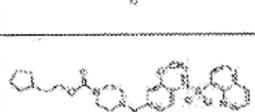
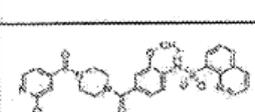
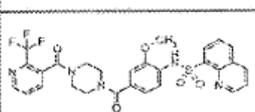
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B	CC		CC	CC						
	B	B	B	B										
	B	B	B	B	AA	BB	AA							
	B	B	B	B										

FIG. 1

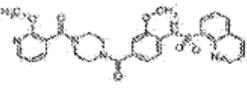
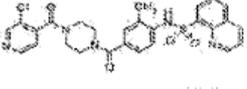
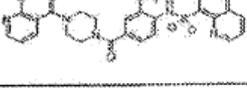
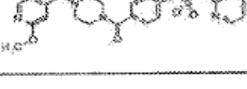
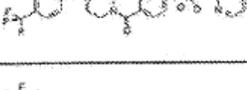
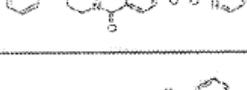
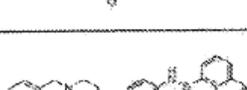
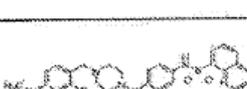
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B		AA				BB				
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B	AA	AA	AA	AA						
	B	B	B	B	AA	CC	AA	BB	BB	BB	CC	AA		
	B	B	B	B										
	B	B	A	A										
	B	B	B	B										

FIG. 1

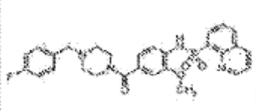
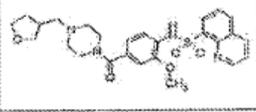
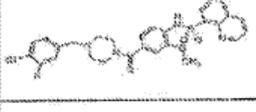
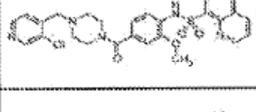
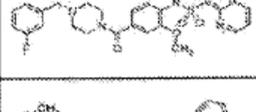
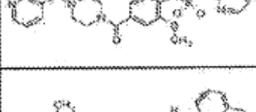
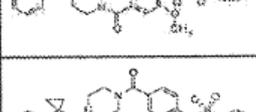
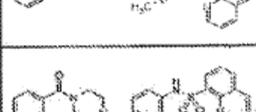
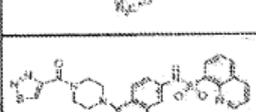
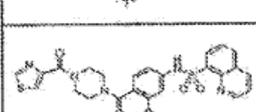
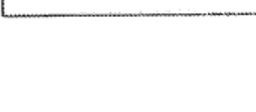
	A	A	B	A										
	A	A	A	B										
	B	A	B	A										
	A	A	B	A										
	A	A	A	B										
	A	B	A	B										
	A	B	A	B										
	A	A	A	B										
	A	A	B	A										
	B	A	B	B										
	A	A	A	A										

FIG. 1

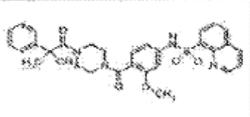
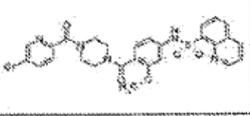
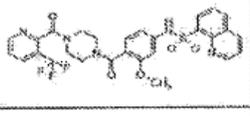
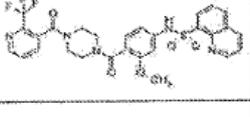
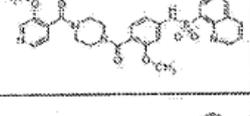
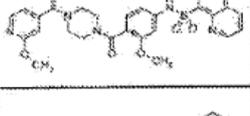
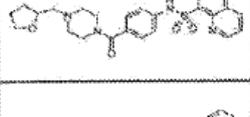
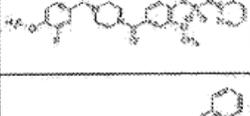
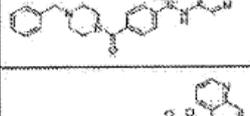
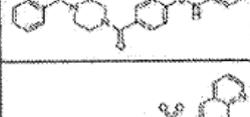
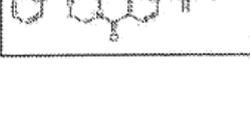
	B	B	B	B															
	B	B	B	B															
	B	B	B	B															
	B	B	B	B															
	B	B	B	B															
	B	B	B	B															
	B	B	B	B															
	B	B	B	B															
	B	B	B	B															
	B	B	B	B															
	B	B	A	B															

FIG. 1

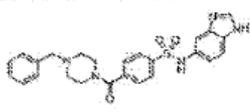
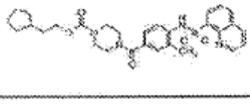
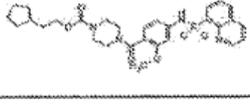
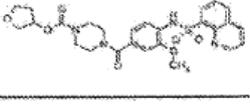
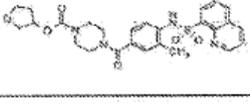
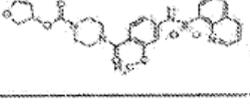
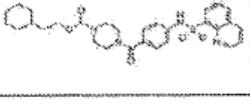
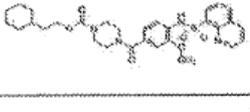
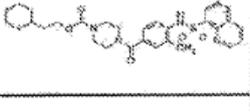
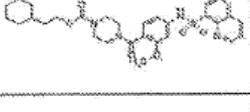
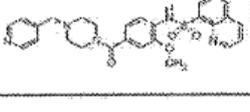
	B	B	A	B										
	A	B	A	B										
	A	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	A	B	A	B										
	A	B	A	B										
	A	A	A	A										
	B	B	B	B										
	B	A	B	A										

FIG. 1

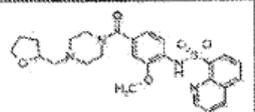
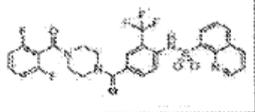
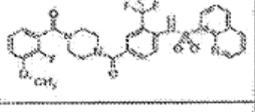
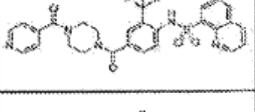
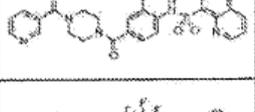
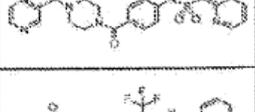
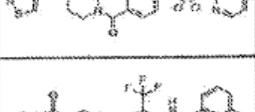
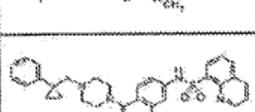
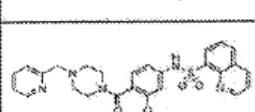
	B	B	A	B																
	B	B	A	B																
	A	B	A	A																
	B	B	A	B																
	B	B	B	B																
	B	B	B	B																
	B	B	B	B																
	B	B	B	B																
	B	B	B	B																
	B	B	A	B																

FIG. 1

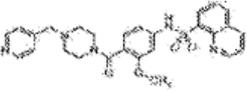
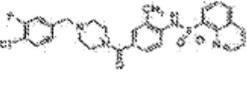
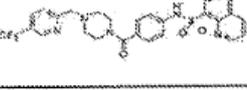
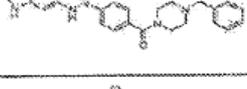
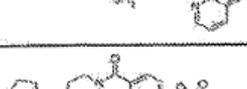
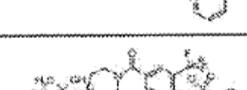
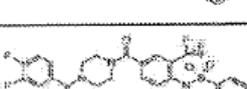
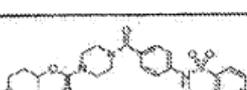
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B	CC	CC	BB	CC						
	B	A	B	B										
	B	B	B	B	AA	AA	AA	AA						
	B	B	B	A										
	B	B	A	B										
	B	B	A	B										
	A	B	B	B										
	B	A	B	B										
	B	A	B	B										

FIG. 1

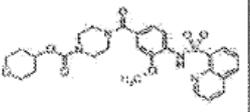
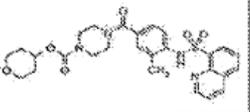
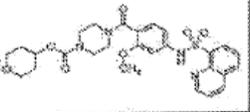
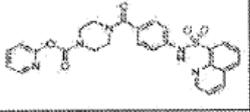
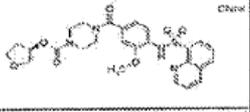
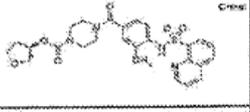
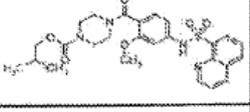
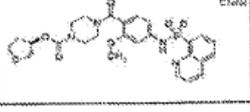
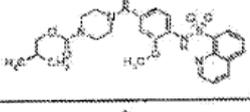
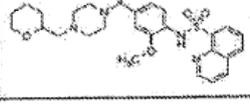
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	A	A										
	B	B	B	B										
	B	A	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B	CC		CC							
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										

FIG. 1

	B	B	B	B	BB	CC	BB	BB						
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	A	A	A										
	A	A	B	A										
	A	A	B	B										
	B	B	B	B										

FIG. 1

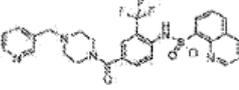
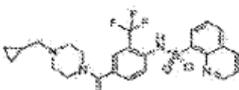
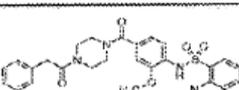
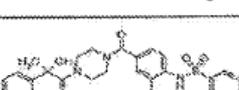
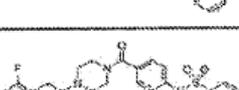
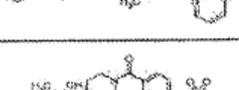
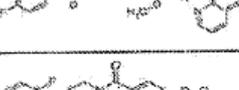
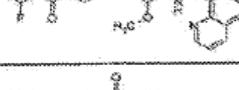
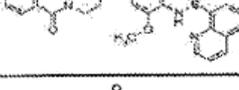
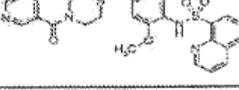
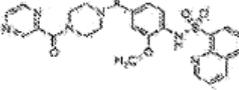
	B	B	B	B															
	A	A	B	B															
	B	B	B	B															
	B	B	B	B															
	B	B	B	B															
	B	B	B	B															
	A	B	B	B															
	A	A	B	B															
	B	B	B	B															
	A	A	B	B															
	B	B	B	A															

FIG. 1

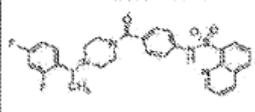
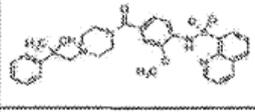
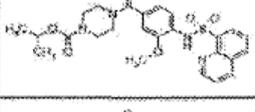
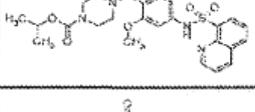
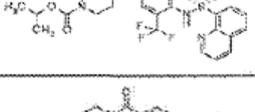
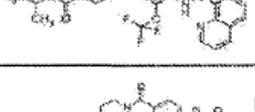
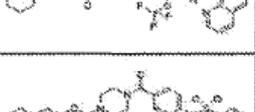
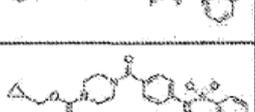
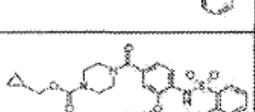
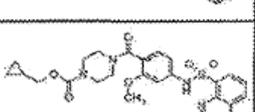
	B	B	B	B															
	B	B	B	B															
	A	B	B	A															
	A	B	B	B															
	B	A	B	B															
	B	B	B	B															
	B	A	B	B															
	B	A	B	A															
	B	B	B	B															
	B	A	B	A															
	B	A	B	B															

FIG. 1

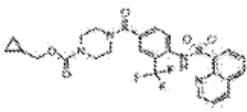
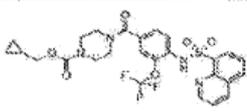
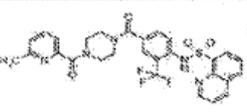
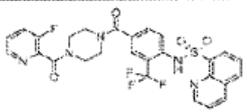
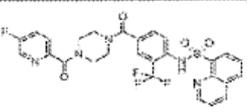
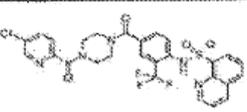
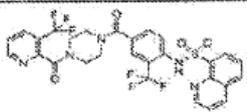
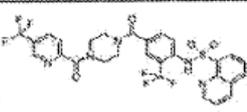
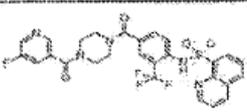
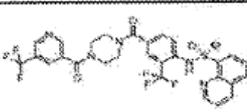
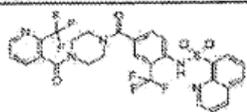
	B	A	B	B														
	B	B	B	B														
	B	B	B	B														
	B	B	B	B														
	B	B	B	B														
	B	B	A	A														
	B	B	B	B														
	B	B	B	B														
	B	B	B	B														
	B	B	B	B														
	B	B	B	B														

FIG. 1

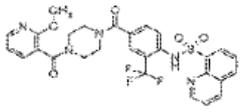
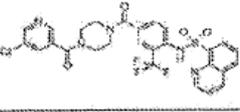
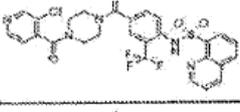
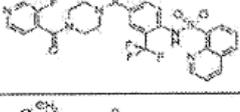
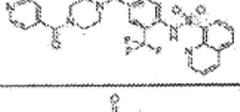
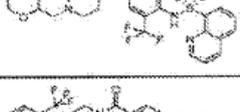
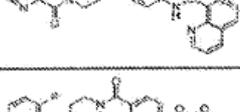
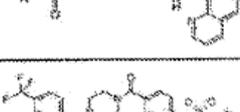
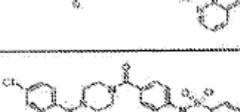
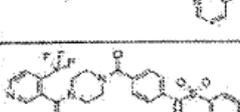
	B	B	B	B														
	B	B	B	B														
	B	B	B	B														
	B	B	B	B														
	A	B	A	B														
	A	A	A	A														
	B	A	A	B														
	B	B	B	B														
	B	A	B	B														
	B	A	A	B														
	B	A	A	A														

FIG. 1

	A	B	B	B										
	B	B	B	B										
	A	A	B	A										
	B	B	B	B										
	A	B	A	A										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	A	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B	AA	AA								
	B	B	B	B										

FIG. 1

	B	B	B	B															
	B	A	A	B															
	B	A	A	A															
	A	A	B	B															
	A	A	B	A															
	B	B	B	B															
	A	B	A	A															
	B	A	B	A															
	B	A	A	A															
	B	B	B	A															
	B	B	B	A															

FIG. 1

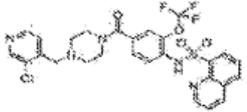
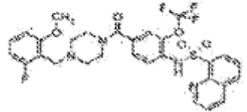
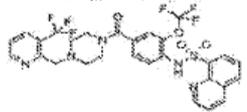
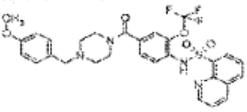
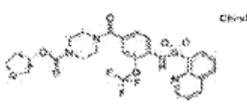
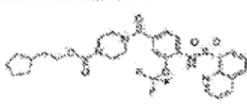
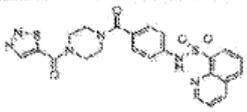
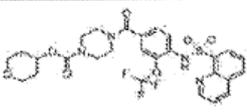
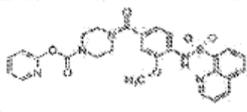
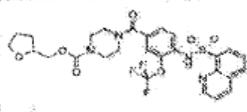
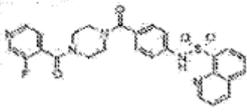
	A	A	A	A															
	B	B	B	B															
	A	B	B	B															
	B	B	A	B															
	B	A	B	B															
	A	A	A	A															
	B	B	B	B	AA	CC	AA												
	B	B	B	B															
	B	B	B	B															
	B	B	B	B															
	B	B	B	B															

FIG. 1

	B	B	B	B															
	B	B	B	B															
	B	B	B	B															
	B	B	B	B		CC													
	A	B	A	A															
	A	B	B	A															
	A	B	B	B															
	B	B	B	B															
	B	B	B	B															
	B	B	B	B															
	B	B	A	A															

FIG. 1

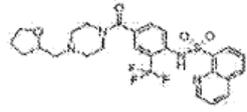
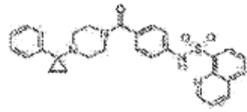
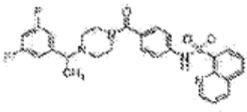
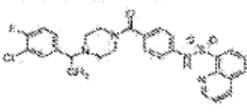
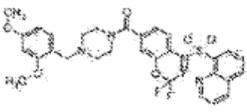
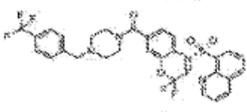
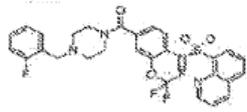
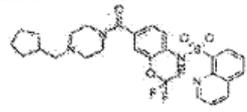
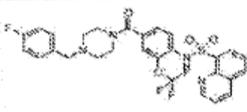
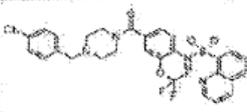
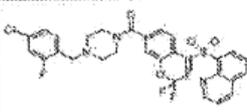
	B	A	A	A										
	B	B	B	B										
	B	B	A	B										
	B	B	A	B										
	B	B	A	B										
	B	B	A	B										
	B	B	B	B										
	A	A	B	A										
	A	A	A	B										
	B	A	A	B										
	B	B	B	B										

FIG. 1

	B	B	B	B														
	B	A	A	B														
	B	A	B	B														
	A	A	B	B														
	B	A	A	B														
	B	B	B	B														
	A	A	A	B														
	B	B	B	B														
	B	B	B	A														
	B	A	B	B														
	B	B	B	B														

FIG. 1

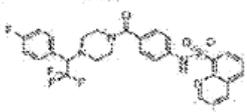
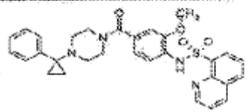
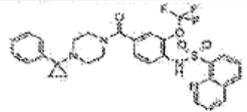
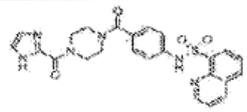
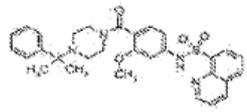
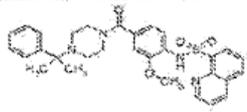
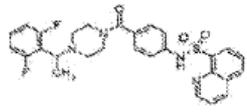
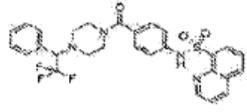
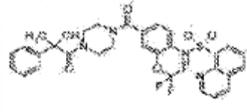
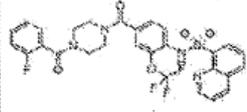
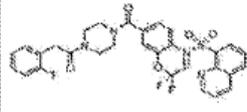
	A	B	A	B										
	B	B	A	B										
	B	B	A	A										
	B	A	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	A	A	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										

FIG. 1

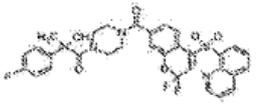
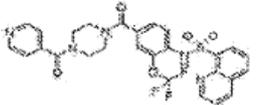
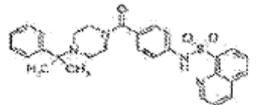
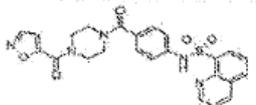
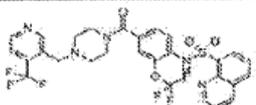
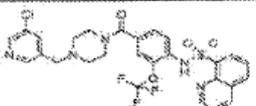
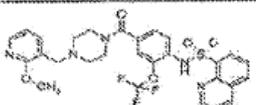
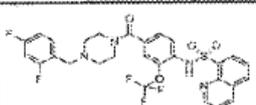
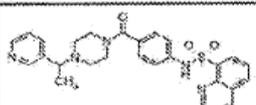
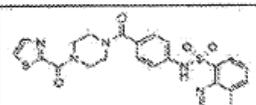
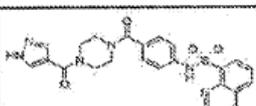
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B	BB	CC								
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	A	A	A	A										
	A	A	B	B										
	A	A	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										

FIG. 1

	B	A	A	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	A	A	A	A										
	B	B	B	B										
	B	A	B	B										
	B	B	A	A										
	B	B	A	A										

FIG. 1

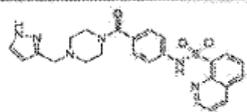
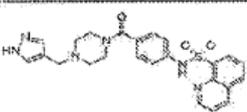
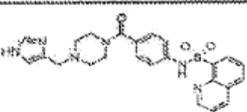
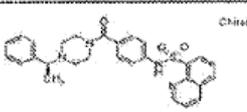
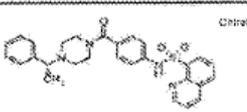
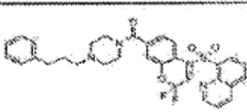
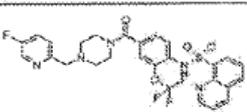
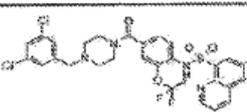
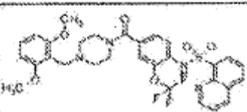
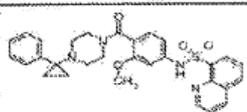
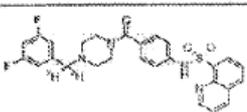
	B	B	A	B	AA	CC	AA	BB					
	B	B	B	B	AA	AA	AA	AA		AA			AA
	B	B	B	B									
	B	B	B	B									
	B	B	B	B	AA	AA	AA	AA					
	B	B	B	B									
	B	B	B	B									
	B	B	B	B									
	B	B	B	B									
	A	B	B	B									
	B	B	B	B									

FIG. 1

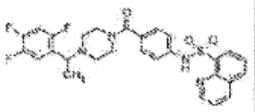
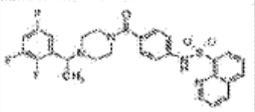
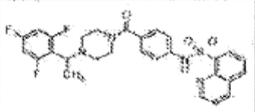
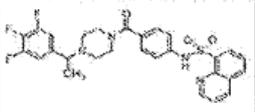
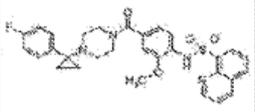
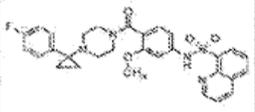
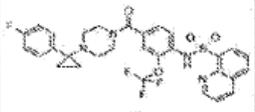
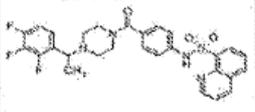
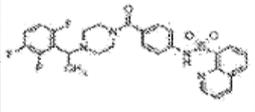
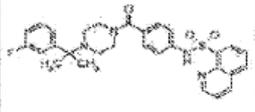
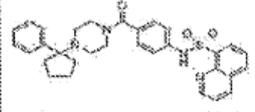
	A	B	A	A														
	B	A	A	A														
	B	B	B	B														
	A	A	A	A														
	A	A	A	A														
	A	A	A	A														
	A	A	A	B														
	A	A	A	A														
	A	A	A	A														
	A	A	A	A														
	A	A	A	A														

FIG. 1

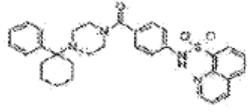
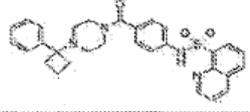
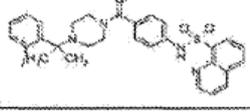
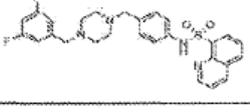
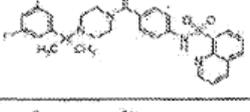
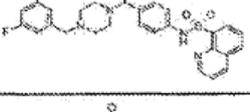
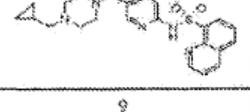
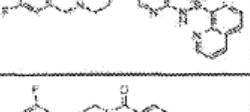
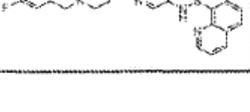
	B	B	B	B														
	A	B	B	B		AA												
	B	B	B	A														
	B	B	B	B														
	A	A	B	B														
	A	A	A	A														
	B	A	A	B	CC	CC	CC											
	A	A	A	A														
	B	A	A	A														
	B	A	A	A	CC	CC	BB											
	B	B	B	B														

FIG. 1

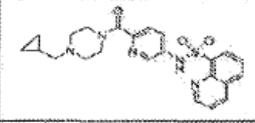
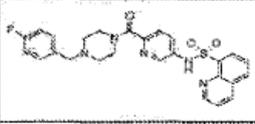
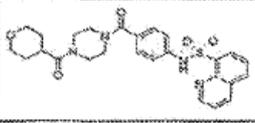
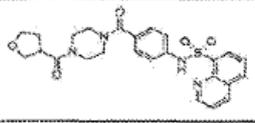
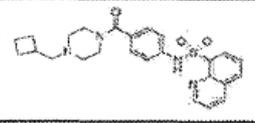
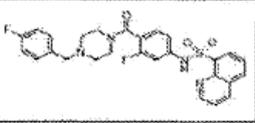
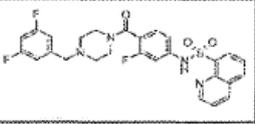
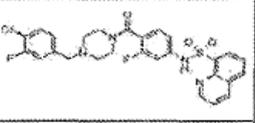
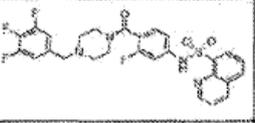
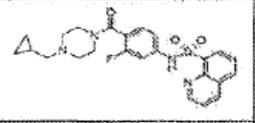
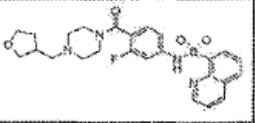
	A	B	A	A	CC	CC	CC						
	B	A	A	A									
	B	B	A	B									
	B	B	B	B									
	B	A	A	A	AA	AA	AA	AA					
	A	A	B	B									
	B	A	B	B									
	A	A	B	A									
	B	A	B	B									
	A	A	B	B									
	B	A	B	B	BB	CC	BB	BB	BB	BB	CC	BB	

FIG. 1

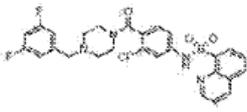
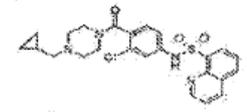
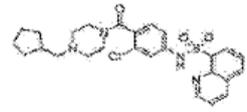
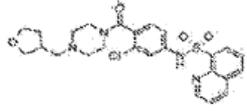
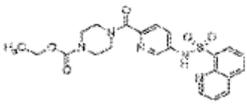
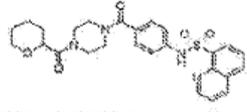
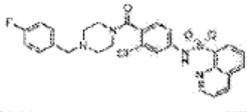
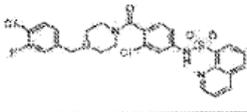
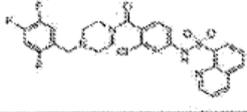
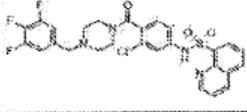
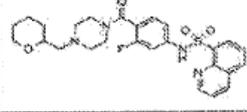
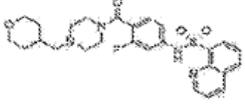
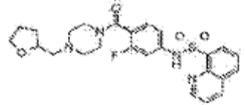
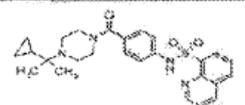
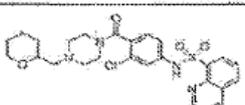
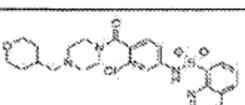
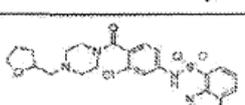
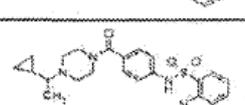
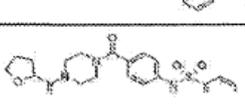
	B	A	B	B										
	B	A	B	B										
	A	A	B	B										
	B	B	B	B	BB	CC	BB							
	A	B	B	A										
	B	A	B	B										
	B	B	B	A										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B										
	B	B	B	B	BB	CC	BB	BB						

FIG. 1

	A	B	B	B	AA	BB	AA	BB	AA	CC		AA
	B	B	B	B		CC	BB	BB	BB	CC	CC	BB
	A	A	B	B	AA	AA	AA	AA		AA		AA
	A	A	A	A								
	A	A	A	A								
	A	A	A	A								
	A	A	A	A	AA	BB	AA	AA				
	A	A	B	B								