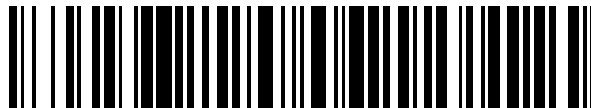


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 788 856**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.03.2018 E 18209919 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2020 EP 3483164**

54 Título: **Composiciones de pirrolopirrol como activadores de quinasa de piruvato (PKR)**

30 Prioridad:

20.03.2017 US 201762473751 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.10.2020

73 Titular/es:

**FORMA THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
500 Arsenal St., Suite 100
Watertown, MA 02472, US**

72 Inventor/es:

**ERICSSON, ANNA;
GREEN, NEAL;
GUSTAFSON, GARY;
HAN, BINGSONG;
LANCIA JR., DAVID, R;
MITCHELL, LORNA;
RICHARD, DAVID;
SHELEKHIN, TATIANA;
SMITH, CHASE C.;
WANG, ZHONGGUO y
ZHENG, XIAOZHANG**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 788 856 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

Composiciones de pirrolopirrol como activadores de quinasa de piruvato (PKR)

5 REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica prioridad a la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos N° 62/473,751, presentada el 20 de marzo, 2,017.

10 CAMPO TÉCNICO

La presente descripción se refiere a la modulación de piruvato quinasa, incluyendo nuevos compuestos útiles como activadores de PKR.

15 ANTECEDENTES

Quinasa de piruvato (PK) convierte fosfoenolpiruvato (PEP) y el difosfato de adenosina (ADP) a piruvato y trifosfato de adenosina (ATP), respectivamente, que es el paso final en la glucólisis. En los humanos, cuatro isoformas de PK son expresadas por dos genes estructurales. El gen codifica isoformas PKLR PKR y PKL específicas de tejido expresadas en células eritroides y el hígado, respectivamente. El gen PKM para isoformas PKM1, expresadas en el cerebro y músculo esquelético, y PKM2 (quinasa de piruvato de tipo M2), expresadas en tejidos fetales y la mayoría de los tejidos adultos excepto células eritroides (Takenaka et al, Eur J Biochem 1991, 198: 101).

Las mutaciones en el gen PKLR pueden conducir a la deficiencia de quinasa de piruvato (PKD), un trastorno autosómico recesivo, que es el defecto enzimático más frecuente de la vía glucolítica en los eritrocitos. Más de 200 mutaciones diferentes se han identificado en el gen PKLR estructural (Bianchi et al, Blood Cells Mol Dis 2000, 26:47). Generalmente, la mayoría de los pacientes con PKD son heterocigotos con dos alelos mutantes diferentes, pero también se han descrito mutaciones homocigóticas (Diez et al Blood 2005, 106: 1851). Los síntomas clínicos de PKD varían considerablemente entre anemia leve y severa. Las mutaciones pueden reducir la actividad enzimática PK o disminuir la estabilidad de proteínas PK. Manifestaciones patológicas se observan por lo general cuando la actividad enzimática cae por debajo de la actividad PK normal de 25%, y la enfermedad grave se ha asociado con un alto grado de reticulocitosis (Miwa et al, Am J Hematol 51: 122). Aunque la incidencia global de PKD es desconocida, se ha estimado en 51 casos por millón en América del Norte (Beutler y otros, Blood 2000, 95: 3585).

Actualmente, no existe un tratamiento definitivo para la PKD severa (Cazzola, Haematologica 2005, 90: 1). Aunque la esplenectomía puede ser clínicamente útil en pacientes con enfermedad severa, en algunos casos, se requiere trasplante hematopoyético alogénico (Tanphaichitr et al, Bone Marrow Transplant 2000, 26: 689). En estos pacientes, la terapia génica de células madre hematopoyéticas (HSC) podría ser un tratamiento bueno y más eficaz. Estrategias de terapia génica para la PKD se han abordado en modelos animales que demuestran que la introducción de la versión correcta del gen PKLR humana en células madre hematopoyéticas utilizando vectores retrovirales alivia la enfermedad (Meza et al, Hum Gene Ther 2007, 18: 502). Aunque las estrategias de trasplante de médula ósea (BMT) o de terapia génica serían tratamientos definitivos de la enfermedad, los efectos adversos importantes están asociados con ambos enfoques (Aiuti et al, Gene Ther 2007, 14: 1555).

Sigue habiendo una necesidad de estrategias para mejorar el tratamiento de enfermedades relacionadas con PKR, tales como PKD, incluyendo el descubrimiento/desarrollo de PKR la activación de moléculas pequeñas. PKR existe en un estado tanto dimérico como tetramérico, sino que funciona más eficientemente como un tetrámero. Las moléculas pequeñas se han demostrado para ser capaces de desplazar el equilibrio de la PKR a la forma tetramérica (más activa), proporcionando una base lógica mecanicista para su uso como terapia para la anemia hemolítica asociada con PKD. Por lo tanto, hay una necesidad de compuestos que activan la PKR, útiles para tratar enfermedades y trastornos asociados con la modulación de PKR y/o PKM2.

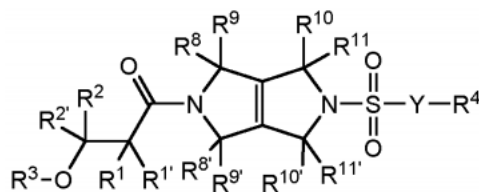
55 RESUMEN

Las realizaciones de la presente invención se exponen en las reivindicaciones adjuntas.

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I:

60

65



(I),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en donde:

Y es un enlace, $-(CR^5R^{5'})t-$, $-NR^5(CR^5R^{5'})t-$, o $-O-$;

cada R^1 , $R^{1'}$, R^2 y $R^{2'}$ es independientemente $-H$, $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-(C_2-C_6)$ alquenoilo, $-(C_2-C_6)$ alquinilo, $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo, $-(C_4-C_8)$ cicloalquenoilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halógeno, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)R^5$, $-C(O)R^5$, o $-C(O)OR^5$, en donde cada alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, halógeno, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)R^5$, $-C(O)R^5$ y $-C(O)OR^5$;

o R^1 y $R^{1'}$ o R^2 y $R^{2'}$, junto con el átomo al que están unidos, pueden combinarse para formar un anillo $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo, heterociclilo, (C_5-C_8) espirociclo o espiroheterociclo de 5 a 8 miembros;

o R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que están unidos, pueden combinarse para formar un $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo o un heterociclo de 3 a 8 miembros;

R^3 es independientemente $-H$, $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-(C_2-C_6)$ alquenoilo, $-(C_2-C_6)$ alquinilo, $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo, $-(C_4-C_8)$ cicloalquenoilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-C(O)R^5$, o $-C(O)OR^5$, en el que cada alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, halógeno, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)R^5$, $-C(O)R^5$ y $-C(O)OR^5$;

o R^2 y R^3 , junto con los átomos a los que están unidos, pueden combinarse para formar un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros;

o R^1 y R^3 , junto con los átomos a los que están unidos, pueden combinarse para formar un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros;

R^4 es $-H$, $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-(C_2-C_6)$ alquenoilo, $-(C_2-C_6)$ alquinilo, $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo, $-(C_4-C_8)$ cicloalquenoilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halógeno, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, en el que cada alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, halógeno, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)R^5$, $-C(O)R^5$ y $-C(O)OR^5$;

cada R^5 y $R^{5'}$ es independientemente, en cada ocasión, $-H$, $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-(C_2-C_6)$ alquenoilo, $-(C_2-C_6)$ alquinilo, $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo, $-(C_4-C_8)$ cicloalquenoilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halógeno, $-CN$, $-OR^6$, $-SR^6$, $-NO_2$, $-NR^6R^{6'}$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)_2NR^6R^{6'}$, $-S(O)R^6$, $-S(O)NR^6R^{6'}$, $-NR^6S(O)_2R^6$, $-NR^6S(O)R^6$, $-C(O)R^6$, o $-C(O)OR^6$, en el que cada alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, halógeno, $-CN$, $-R^6$, $-OR^6$, $-SR^6$, $-NO_2$, $-NR^6R^{6'}$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)_2NR^6R^{6'}$, $-S(O)R^6$, $-S(O)NR^6R^{6'}$, $-NR^6S(O)_2R^6$, $-NR^6S(O)R^6$, $-C(O)R^6$ y $-C(O)OR^6$;

o dos R^5 en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de arilo opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ; o dos R^5 en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ; o dos R^5 en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo (C_3-C_8) cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ;

o dos R^5 en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ; o dos R^5 en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de arilo opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ; o dos R^5 en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ; o dos R^5 en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo (C_3-C_8) cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ; o dos R^5 en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ;

cada R^6 y $R^{6'}$ es independientemente, en cada aparición, $-H$, $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-(C_2-C_6)$ alquenoilo, $-(C_2-C_6)$ alquinilo, $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo, $-(C_4-C_8)$ cicloalquenoilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halógeno, $-CN$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NO_2$, $-NR^7R^{7'}$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^7R^{7'}$, $-S(O)R^7$, $-S(O)NR^7R^{7'}$, $-NR^7S(O)_2R^7$, $-NR^7S(O)R^7$, $-C(O)R^7$, o $-C(O)OR^7$, en el que cada alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, heterociclilo, arilo, o

heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, halógeno, -CN, -R⁷, -OR⁷, -SR⁷, -NO₂, -NR⁷R^{7'}, -S(O)₂R⁷, -S(O)₂NR⁷R^{7'}, -S(O)R⁷, -S(O)NR⁷R^{7'}, -NR⁷S(O)₂R^{7'}, -NR⁷S(O)R^{7'}, -C(O)R⁷ y -C(O)OR⁷;

5 cada R⁷ y R^{7'} es independientemente, en cada ocasión, -H, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alquenilo, -(C₂-C₆)alquinilo, -(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₄-C₈)cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, -S(O)₂H, -S(O)₂NH₂, -S(O)H, -S(O)NH₂, -NHS(O)₂H, -NHS(O)H, -C(O)H, o -C(O)OH, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado del grupo que consiste en oxo, halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, -S(O)₂H, -S(O)₂NH₂, -S(O)H, -S(O)NH₂, -NHS(O)₂H, -NHS(O)H, -C(O)H, y -C(O)OH;

10 cada R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'}, R¹⁰, R^{10'}, R¹¹ y R^{11'} es independientemente, en cada ocasión, -H, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alquenilo, -(C₂-C₆)alquinilo, -(C₃-C₈)cicloalquilo, o-(C₄-C₈)cicloalquenilo, donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, halógeno, CN, -R⁷, -OR⁷, -SR⁷, -NO₂, -NR⁷R^{7'}, -S(O)₂R⁷, -S(O)₂NR⁷R^{7'}, -S(O)R⁷, -S(O)NR⁷R^{7'}, -NR⁷S(O)₂R^{7'}, -NR⁷S(O)R^{7'}, -C(O)R⁷, y -C(O)OR⁷;

15 y
t es 0, 1, 2, o 3.

20 En otro aspecto la invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula I definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 En la presente se divulgan compuestos que activan PKR. Los compuestos de activación de PKR dados a conocer en el presente documento pueden aumentar la actividad de tipo silvestre y las enzimas mutantes de PK en ensayos bioquímicos descritos en este documento (p. ej., Ejemplo 47). Los datos de compuestos activadores de PKR en el presente documento ilustran el potencial de estos compuestos para restaurar la actividad de la vía glucolítica en pacientes con deficiencia de PK, con el objetivo de proporcionar un beneficio clínico. los compuestos descritos en este documento son útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con la función de la quinasa de piruvato. Por ejemplo, los compuestos activadores PKR descritos pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades, incluyendo pero no limitado a, PKD, la enfermedad de células falciformes (SCD) (p. ej., anemia de células falciformes), y la talasemia (p. ej., beta-talasemia). En otras realizaciones, los compuestos pueden ser útiles en el tratamiento de otras indicaciones relacionadas con la modulación de la quinasa de piruvato

35 A menos que se indique lo contrario en este documento, cada aparición de R⁷ y R^{7'} descrita en este documento para cada uno de R⁶, R^{6'}, R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'}, R¹⁰, R^{10'}, R¹¹ y R^{11'} se selecciona independientemente de cualquiera de los posibles valores citados de R⁷ y R^{7'}. Por ejemplo, el valor R⁷ puede tener un valor diferente para cada uno de R⁶, R^{6'}, R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'}, R¹⁰, R^{10'}, R¹¹ y R^{11'} a menos que se indique lo contrario en el presente documento.

40 La presente divulgación también proporciona compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

Y es un enlace;

45 R¹ se selecciona entre el grupo constituido por -H, -(C₁-C₆)alquilo, arilo de 6 miembros, y heteroarilo de 6 miembros;

R^{1'} se selecciona del grupo que consiste de -H y -(C₁-C₆)alquilo;
o R¹ y R^{1'}, junto con el átomo al que están unidos, pueden combinarse para formar un grupo -(C₃-C₈)cicloalquilo o un heterociclo de 3 a 8 miembros;

50 cada R² y R^{2'} se selecciona independientemente del grupo que consiste de -H y -(C₁-C₆)alquilo;

R³ es -H o-(C₁-C₆)alquilo;

o R¹ y R³, junto con los átomos a los que están unidos, pueden combinarse para formar un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros, opcionalmente condensado con un anillo de arilo o heteroarilo;

55 R⁴ es arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 6 a 10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más subconstituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, halógeno, -CN, -R⁵, -OR⁵O -NR⁵R^{5'};

cada R⁵ y R^{5'} es independientemente, en cada ocasión, -H, -(C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, -OR⁶O -NR⁶R^{6'};

o dos R⁵ en átomos adyacentes de R⁴ junto con los átomos a los que están unidos forman opcionalmente un anillo heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

60 cada R⁶ es independientemente, en cada ocasión, -H, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alquenilo, -(C₂-C₆)alquinilo, -(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₄-C₈)cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halógeno, -CN, -OR⁷, -SR⁷, -NO₂, -NR⁷R^{7'}, -S(O)₂R⁷, -S(O)₂NR⁷R^{7'}, -S(O)R⁷, -S(O)NR⁷R^{7'}, -NR⁷S(O)₂R^{7'}, -NR⁷S(O)R^{7'}, -C(O)R⁷, o -C(O)OR⁷, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, halógeno, -CN, -R⁷, -OR⁷, -SR⁷, -NO₂, -NR⁷R^{7'}, -S(O)₂R⁷, -S(O)₂NR⁷R^{7'}, -S(O)R⁷, -S(O)NR⁷R^{7'}, -

$\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{7'}$, $-\text{NR}^7\text{S}(\text{O})\text{R}^{7'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ y $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$;

cada R^7 y $\text{R}^{7'}$ es independientemente, en cada ocasión, $-\text{H}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquilo, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ alquenoilo, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ alquinilo, $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ cicloalquilo, $-(\text{C}_4-\text{C}_8)$ cicloalquenoilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{H}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{H}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{H}$, $-\text{NHS}(\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, o $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, en el que cada alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{H}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{H}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{H}$, $-\text{NHS}(\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, y $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$;

cada R^8 , R^8 , R^9 , R^9 , R^{10} , R^{10} , R^{11} y R^{11} es independientemente, en cada ocasión, $-\text{H}$ o $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{H}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{H}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{H}$, $-\text{NHS}(\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, o $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$.

Por ejemplo, la presente descripción se refiere a compuestos de Fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

Y es un enlace;

cada R^1 y $\text{R}^{1'}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste de $-\text{H}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquilo, arilo, y heteroarilo, donde cada alquilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^{5'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ y $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$;

o R^1 y $\text{R}^{1'}$, junto con el átomo al que están unidos, pueden combinarse para formar un grupo de anillo $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ cicloalquilo, heterociclo, (C_5-C_8) espirociclo o espiroheterociclo de 5 a 8 miembros;

cada R^2 y $\text{R}^{2'}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste de $-\text{H}$ y $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^{5'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ y $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$;

R^3 es independientemente $-\text{H}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquilo, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ alquenoilo, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ alquinilo, $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ cicloalquilo, $-(\text{C}_4-\text{C}_8)$ cicloalquenoilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, o $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$. En el que cada alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^{5'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ y $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$;

o R^1 y R^3 , junto con los átomos a los que están unidos, pueden combinarse para formar un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros, opcionalmente condensado con un anillo de arilo o heteroarilo;

R^4 es arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 6 a 10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más subconstituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$ o $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$;

cada R^5 y $\text{R}^{5'}$ es independientemente, en cada ocasión, $-\text{H}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquilo, $-\text{OR}^6\text{O}$ - $\text{NR}^6\text{R}^{6'}$;

o cualesquiera dos R^5 en átomos adyacentes de R^4 , junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ;

cada R^6 es independientemente, en cada ocasión, $-\text{H}$ o $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquilo; y

cada R^8 , R^8 , R^9 , R^9 , R^{10} , R^{10} , R^{11} y R^{11} es independientemente, en cada ocasión, $-\text{H}$.

En algunos compuestos activadores de PKR, R^4 es arilo o heteroarilo de 6 miembros sustituido con dos $-\text{R}^5$, seleccionado del grupo que consiste en $-\text{OR}^6$ y $-\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, en átomos adyacentes de R^4 , que junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo fusionado a R^4 que está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 , seleccionado del grupo que consiste en $-\text{H}$ y $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquilo.

En otro aspecto, la descripción proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la descripción proporciona métodos para tratar una enfermedad o trastorno asociado con la modulación de la quinasa de piruvato (PKR), que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I.

La presente descripción también proporciona métodos para tratar una enfermedad asociada con disminución de la actividad de PKR en un sujeto en necesidad del mismo que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I.

Otro aspecto de la presente descripción es un método de activar PKR, comprende poner en contacto PKR con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I.

Otros aspectos de la presente descripción incluyen: métodos de aumentar el tiempo de vida de las células rojas de la sangre; métodos de regulación de los niveles de 2,3-difosfoglicerato en la sangre; y los métodos de

regulación de los niveles de ATP en la sangre; cada uno de los métodos anteriores que comprenden administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I.

5 Otro aspecto de la presente descripción proporciona métodos de tratamiento de la anemia hemolítica no esferocítica hereditaria que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I.

10 También se proporcionan en este documento métodos de tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con un aumento de niveles de 2,3-difosfoglicerato que comprenden administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I.

15 Otro aspecto de la descripción proporcionada en el presente documento incluye métodos de tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con los niveles de ATP disminuido que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I.

20 Un aspecto adicional de la presente descripción incluye métodos de tratamiento de la anemia de células falciformes que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de Fórmula I.

25 Un aspecto adicional de la presente descripción incluye métodos de tratamiento de anemia hemolítica que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I.

Otro aspecto de la presente descripción incluye métodos de tratamiento de la talasemia beta que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I.

BREVE DESCRIPCIÓN DEL DIBUJO

30 La FIG. 1 muestra una curva de dosis-respuesta ejemplar para los compuestos descritos en este documento. Las curvas de dosis-respuesta se pueden generar usando el algoritmo de ajuste estándar de cuatro parámetros de ActivityBase XE Runner para determinar MAX% veces, MIN% veces, la pendiente y AC₅₀. MAX% veces es el más alto% de aumento veces observado en cualquier concentración de compuesto, y MIN% veces es el más bajo incremento% veces observado en cualquier concentración del compuesto. El valor AC₅₀ para un compuesto es la concentración (µm) correspondiente a la mitad de camino entre los valores máximos y mínimos del ajuste de curva logística de cuatro parámetros (es decir, en donde el % de aumento de veces a lo largo del ajuste de curva logística de cuatro parámetros está a medio camino entre MAX% veces y MIN% veces (% veces punto medio). Otro parámetro útil para evaluar los compuestos de esta divulgación es %veces@1,54 µm, que es el aumento en veces% a una concentración de compuesto de 1,5 µm (p. ej., 1,54 µM). Eje x y el eje y no necesariamente a escala.

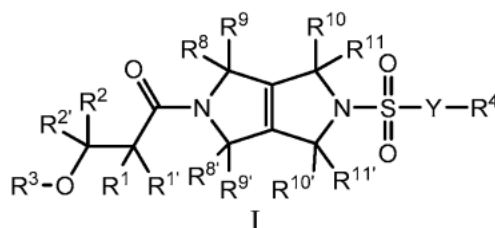
40

DESCRIPCIÓN DETALLADA

45 La presente descripción se refiere a compuestos y composiciones que son capaces de activar la actividad de PKR y/o PKM2. La divulgación presenta métodos de tratar una enfermedad o trastorno en el que PKR y/o PKM2 juega un papel mediante la administración a un paciente en necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los métodos de la presente descripción se pueden utilizar en el tratamiento de una variedad de PKR y/o enfermedades y trastornos dependientes de PKM2 mediante la activación de la actividad de enzimas PKR y/o PKM2. La activación de PKR y PKM2 proporciona un nuevo enfoque para el tratamiento de enfermedades incluyendo, pero no limitado a, PKD, SCD (p. ej., anemia de células falciformes), y la talasemia (p. ej., beta-talasemia. En algunas realizaciones, compuestos activadores de PKR divulgados en el presente documento pueden ser útiles para el tratamiento de trastornos sanguíneos hereditarios relacionados con la actividad quinasa de piruvato, incluyendo PKD y SCD.

55 En un primer aspecto de la divulgación, se describen compuestos de Fórmula (I):

60



65 y sales farmacéuticamente aceptables, de los mismos, en donde Y, R¹, R^{1'}, R², R^{2'}, R³, R⁴, R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'}, R¹⁰, R^{10'},

R¹¹ y R^{11'} son como se describen anteriormente en este documento.

Los detalles de la descripción se exponen en la descripción adjunta a continuación. Aunque los métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento se pueden utilizar en la práctica o ensayo de la presente descripción, se describen ahora los métodos y materiales ilustrativos. Otras características, objetos y ventajas de la divulgación serán evidentes a partir de la descripción y de las reivindicaciones. En la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular incluyen también el plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por un experto ordinario en la técnica a la que pertenece esta descripción.

DEFINICIONES

Los artículos "un" y "una" se utilizan en esta descripción para referirse a uno o más de uno (p. ej., a al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento.

El término "y/o" se utiliza en esta descripción para significar "y" u "o" de otro modo si no se indica.

El término "opcionalmente sustituido" se entiende que significa que un resto químico dado (p. ej., un grupo alquilo) pueden (pero no necesariamente) unirse a otros sustituyentes (p. ej., heteroátomos). Por ejemplo, un grupo alquilo que está opcionalmente sustituido puede ser una cadena totalmente saturada alquilo (p. ej., un hidrocarburo puro). Alternativamente, el mismo grupo alquilo opcionalmente sustituido puede tener sustituyentes en lugar de uno o más átomos de hidrógeno. Por ejemplo, se puede, en cualquier punto a lo largo de la cadena de estar delimitado a un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, o cualquier otro sustituyente descrito en la presente memoria. Así, el término "opcionalmente sustituido" significa que un resto químico dado tiene el potencial de contener otros grupos funcionales, pero no necesariamente tiene cualesquiera otros grupos funcionales. Los sustituyentes adecuados utilizados en la sustitución opcional de los grupos descritos incluyen, sin limitación, halógeno, oxo, -OH, -CN, -COOH, -CH₂CN, -O-(C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, (C₁-C₆)haloalquilo, (C₁-C₆)haloalcoxi, -O-(C₂-C₆)alqueno, -O-(C₂-C₆)alquino, (C₂-C₆)alqueno, (C₂-C₆)alquino, -OP(O)(OH)₂, -OC(O)(C₁-C₆)alquilo, -C(O)(C₁-C₆)alquilo, -OC(O)O(C₁-C₆)alquilo, -NH₂, -NH((C₁-C₆)alquilo), -N((C₁-C₆)alquilo)₂, -NHC(O)(C₁-C₆)alquilo, -C(O)NH(C₁-C₆)alquilo, -S(O)₂(C₁-C₆)alquilo, -S(O)NH(C₁-C₆)alquilo, y S(O)N((C₁-C₆)alquilo)₂. Los sustituyentes pueden ellos mismos estar opcionalmente sustituidos. "Opcionalmente sustituido", como se usa en el presente documento también se refiere a sustituido o no sustituido cuyo significado se describe a continuación.

Tal como se utiliza aquí, el término "sustituido" significa que el grupo o resto especificado porta uno o más sustituyentes adecuados en el que los sustituyentes pueden conectar al grupo o resto especificado en una o más posiciones. Por ejemplo, un arilo sustituido con un cicloalquilo puede indicar que el cicloalquilo se conecta a un átomo del arilo con un enlace o mediante la fusión con el arilo y compartiendo dos o más átomos de comunes.

Tal como se utiliza aquí, el término "no sustituido" significa que el grupo especificado no lleva sustituyentes.

Tal como se utiliza aquí, el término "parcialmente insaturado" se refiere a un resto de anillo que incluye al menos un doble o triple enlace. El término "parcialmente insaturado" pretende abarcar anillos que tienen múltiples sitios de insaturación, pero no pretende incluir restos arilo o heteroarilo, como se define aquí.

A menos que se defina específicamente de otra manera, el término "arilo" se refiere a grupos hidrocarburo cíclicos aromáticos que tienen 1 a 3 anillos aromáticos con un total de 5 a 14 átomos de anillo, que incluyen grupos monocíclicos o bicíclicos tales como fenilo, bifenilo o naftilo. Donde se contengan dos anillos aromáticos (bicíclicos, etc.), los anillos aromáticos del grupo arilo se pueden unir en un solo punto (p. ej., bifenilo), o condensados (por ejemplo, naftilo). El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, por ejemplo, de 1 a 5 sustituyentes, en cualquier punto de unión. Los sustituyentes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, -halógeno, -O-(C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alquilo, -O-(C₂-C₆)alqueno, -O-(C₂-C₆)alquino, (C₂-C₆)alqueno, (C₂-C₆)alquino, -OH, -OP(O)(OH)₂, -OC(O)(C₁-C₆)alquilo, -C(O)(C₁-C₆)alquilo, -OC(O)O(C₁-C₆)alquilo, -NH₂, NH((C₁-C₆)alquilo), N((C₁-C₆)alquilo)₂, -S(O)₂(C₁-C₆)alquilo, -S(O)NH(C₁-C₆)alquilo, y -S(O)N((C₁-C₆)alquilo)₂. Los sustituyentes pueden ellos mismos estar opcionalmente sustituidos. Además, cuando se contengan dos anillos condensados los grupos arilo que se definen aquí pueden tener un anillo insaturado o parcialmente saturado condensado con un anillo totalmente insaturado. Los ejemplos de sistemas de anillos de estos grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, bifenilo, naftilo, antraceno, fenalenilo, fenantrenilo, indanilo, indenilo, tetrahidronaftalenilo y tetrahidrobenzoanulenilo.

A menos que se defina específicamente de otra manera, "heteroarilo" significa un radical monocíclico monovalente o policíclico aromático de 5 a 24 átomos en el anillo, que contiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste en N, O, y S, siendo los restantes átomos del anillo son C. El heteroarilo como se define aquí también significa un grupo heteroaromático bicíclico en el que el heteroátomo se selecciona del grupo

constituido por N, O, y S. El radical aromático está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, furilo, tienilo, pirrolilo, piridilo, pirazolilo, pirimidinilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazinilo, indolilo, tiofen-2-ilo, quinolilo, benzopirano, isotiazolilo, tiazolilo, tiadiazol, indazol, bencimidazolilo, tieno[3,2-b]tiofen, triazolilo, triazinilo, imidazo[1,2-b]pirazolilo, furo[2,3-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, indazolilo, pirrolo[2,3-c]piridinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, pirazolo[3,4-c]piridinilo, tieno[3,2-c]piridinilo, tieno[2,3-c]piridinilo, tieno[2,3-b]piridinilo, benzotiazolilo, indolilo, indolinilo, indolinonilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzofuranilo, benzofurano, cromanilo, tiocromanilo, tetrahydroquinolinilo, dihidrobenzotiazina, dihidrobenzoxanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,6-naftiridinilo, benzo[de]isoquinolinilo, pirido[4,3-b][1,6]naftiridinilo, tieno[2,3-b]pirazinilo, quinazolinilo, tetrazolo[1,5-a]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo, isoindolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[3,4-b]piridinilo, pirrolo[3,2-b]piridinilo, imidazo[5,4-b]piridinilo, pirrolo[1,2-a]pirimidinilo, tetrahidropirrolo[1,2-a]pirimidinilo, 3,4-dihidro-2H-1 λ^2 pirrolo[2,1-b]pirimidina, dibenzo[b,d]tiofen, piridin-2-ona, furo[3,2-c]piridinilo, furo[2,3-c]piridinilo, 1H-pirido[3,4-b][1,4]tiazinilo, benzooxazolilo, benzoisoxazolilo, furo[2,3-b]piridinilo, benzotiofenilo, 1,5-naftiridinilo, furo[3,2-b]piridina, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinilo, benzo[1,2,3]triazolilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridinilo, benzo[c][1,2,5]tiadiazolilo, benzo[c][1,2,5]oxadiazol, 1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona, 3,4-dihidro-2H-pirazolo[1,5-b][1,2]oxazinilo, 4,5,6,7-tetrahidro[1,5-a]piridinilo, tiazolo[5,4-d]tiazolilo, imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolilo, tieno[2,3-b]pirrolilo, 3H-indolilo, y derivados de los mismos. Además, cuando se contengan dos anillos condensados los grupos heteroarilo en la presente memoria definidos pueden tener un anillo insaturado o parcialmente saturado condensado con un anillo totalmente insaturado. Sistemas de anillos ejemplares de estos grupos heteroarilo incluyen indolinilo, indolinonilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzofurano, cromanilo, tiocromanilo, tetrahydroquinolinilo, dihidrobenzotiazina, 3,4-dihidro-1H-isoquinolinilo, 2,3-dihidrobenzofurano, indolinilo, indolilo, y dihidrobenzoxanilo.

"Halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo, o yodo.

"Alquilo" se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene 1-12 átomos de carbono. Ejemplos de un grupo alquilo (C₁-C₆) incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, isopentilo, neopentilo, y isohexilo. Un grupo alquilo puede estar sustituido por uno o más sustituyentes. "Alcoxi" se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada saturado que contiene 1-12 átomos de carbono que contiene una "O" terminal en la cadena, por ejemplo, -O(alquilo). Ejemplos de grupos alcoxi incluyen, sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, t-butoxi, o pentoxi.

El término "alquilenilo" o "alquilenilo" se refiere a un radical alquilo divalente. Cualquiera de los grupos alquilo monovalentes mencionados anteriormente pueden ser un alquilenilo por abstracción de un segundo átomo de hidrógeno del alquilo. Como se define aquí, alquilenilo puede ser también un alquilenilo C₁-C₆. Un alquilenilo puede ser, además, un alquilenilo C₁-C₄. Grupos alquilenilo típicos incluyen, pero no se limitan a, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH₂C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂CH₂- y -CH₂CH₂CH₂CH₂-.

"Cicloalquilo" o "carbociclilo" significa anillos saturados monocíclicos o policíclicos que contienen 3-18 átomos de carbono. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, sin limitaciones, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptanilo, ciclooctanilo, norboranilo, norborenilo, biciclo[2,2,2]octanilo, o biciclo[2,2,2]octenilo y derivados de los mismos. Un cicloalquilo C₃-C₈ es un grupo cicloalquilo que contiene entre 3 y 8 átomos de carbono. Un grupo cicloalquilo puede estar condensado (p. ej., decalina) o puenteado (p. ej., norbornano). Un grupo cicloalquilo puede estar sustituido por uno o más sustituyentes.

"Heterociclilo" o "heterocicloalquilo" significa anillos monocíclicos de 5 a 7 miembros o policíclicos de 7 a 10 miembros que contienen carbono y heteroátomos tomados de oxígeno, nitrógeno, o azufre, en donde tales anillos son saturados o parcialmente insaturados. La estructura de anillo heterocicloalquilo puede estar sustituida por uno o más sustituyentes. Los sustituyentes pueden ellos mismos estar opcionalmente sustituidos. Ejemplos de anillos heterociclilos incluyen, pero no se limitan a, oxetanilo, azetadinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, piranilo, tiopiranilo, tetrahidropiranilo, dioxalinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, S-óxido, S-dióxido de tiomorfolinilo, piperazinilo, azepinilo, oxepinilo, diazepinilo, tropanilo, oxazolidinonilo, y homotropanilo.

El término "hidroxialquilo" significa un grupo alquilo como se define anteriormente, donde el grupo alquilo está sustituido con uno o más grupos OH. Los ejemplos de grupos hidroxialquilo incluyen HO-CH₂-, HO-CH₂-CH₂- y CH₃-CH(OH)-.

El término "haloalquilo" tal como se utiliza aquí se refiere a un grupo alquilo, como se define aquí, que está sustituido con uno o más halógenos. Ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, trifluorometilo, difluorometilo, pentafluoroetilo, triclorometilo, etc.

El término "haloalcoxi", como se usa aquí se refiere a un grupo alcoxi, como se define aquí, que está sustituido con uno o más halógenos. Los ejemplos de grupos haloalcoxi incluyen, pero no se limitan a, trifluorometoxi, difluorometoxi, pentafluoroetoxi, triclorometoxi, etc.

El término "ciano", como se usa en este documento significa un sustituyente que tiene un átomo de carbono unido a un átomo de nitrógeno mediante un enlace triple, es decir, $-C=N$.

5 "Espirocicloalquilo" o "espirociclilo" significa sistemas de anillos bicíclicos carbogénicos con ambos anillos conectados a través de un solo átomo. El anillo puede ser diferente en tamaño y naturaleza, o idéntico en tamaño y naturaleza. Los ejemplos incluyen espiropentano, espirohexano, espiroheptano, espirooctano, espirononano, o espirodecano. Uno o ambos de los anillos en un espirociclo se pueden fusionar a otro anillo carbocíclico, heterocíclico, aromático o heteroaromático. Un espirocicloalquilo (C_5-C_{12}) es un espirociclo que contiene entre 5 y 12 átomos de carbono. Uno o más de los átomos de carbono pueden estar sustituidos con un heteroátomo.

15 El término "espiroheterocicloalquilo" o "espiroheterociclilo" se entiende que significa un espirociclo en el que al menos uno de los anillos es un heterociclo (p. ej., al menos uno de los anillos es furanilo, morfolinilo, o piperadinilo).

20 El término "isómero" se refiere a compuestos que tienen la misma composición y peso molecular pero difieren en las propiedades físicas y/o químicas. La diferencia estructural puede estar en la constitución (p. ej., isómeros geométricos) o en la capacidad de rotar un plano de luz polarizada (estereoisómeros). Con respecto a los estereoisómeros, los compuestos de Fórmula (I) pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden aparecer como racematos, mezclas racémicas o como enantiómeros o diastereómeros individuales.

La descripción también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto descrito y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 "Sales farmacéuticamente aceptables" son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, SM Berge et al, describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen, por ejemplo, sales solubles en agua e insolubles en agua, tales como acetato, amoníaco (4,4-diaminostilbena-2,2-disulfonato), bencenosulfonato, benzonato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, calcio, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, clavulato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, fiunarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexafluorofosfato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, magnesio, malato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de maleato N-metilglucamina amonio, 3-hidroxi-2-naftoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato (1,1-meteno-bis-2-hidroxi-3-naftoato, einbonato), pantotenato, fosfato/difosfato, picrato, poligalacturonato, propionato, p-toluenosulfonato, salicilato, sales de estearato, subacetato, succinato, sulfato, sulfosalicilato, suramato, tanato, tartrato, teocato, tosilato, trietoduro, y valerato. Los compuestos de Fórmula I pueden formar sales que también están dentro del alcance de esta descripción. La referencia a un compuesto de Fórmula I en este documento se entiende que incluye referencia a sus sales, a menos que se indique lo contrario.

40 Un "paciente" o "sujeto" es un mamífero, por ejemplo, un ser humano, ratón, rata, cobaya, perro, gato, caballo, vaca, cerdo, o primate no humano, tal como un mono, chimpancé, babuino, o rhesus.

45 Una "cantidad eficaz" cuando se usa en conexión con un compuesto es una cantidad eficaz para tratar o prevenir una enfermedad en un sujeto como se describe aquí.

50 El término "vehículo", como se usa en esta descripción, abarca los portadores, excipientes, y diluyentes y significa un material, composición o vehículo, tal como una carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, disolvente o material encapsulante, implicado en llevar o transportar un agente farmacéutico desde un órgano, o porción del cuerpo, a otro órgano, o parte del cuerpo de un sujeto.

El término "tratar" con respecto a un sujeto, se refiere a la mejora de al menos un síntoma del trastorno del sujeto. El tratamiento incluye el curado, mejorar, o aliviar al menos parcialmente el trastorno.

55 El término "trastorno" se utiliza en esta descripción para significar, y se utiliza de forma intercambiable con los términos enfermedad o condición, a menos que se indique lo contrario.

60 El término "administrar", "administración" o "administrado" tal como se utiliza en esta descripción se refiere a administrar directamente un compuesto descrito, una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto descrito o una composición a un sujeto, una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto, o una composición a un sujeto, que puede formar una cantidad equivalente de compuesto activo dentro del cuerpo del sujeto.

65 El término "cáncer" incluye, pero no se limita a, los siguientes cánceres: cáncer de vejiga, cáncer de mama (p. ej., carcinoma ductal), cáncer cervical (p. ej., carcinoma de células escamosas), cáncer colorrectal (p. ej., adenocarcinoma), cáncer esofágico (p. ej., carcinoma de células escamosas), cáncer gástrico (p. ej., adenocarcinoma, meduloblastoma, cáncer de colon, coriocarcinoma, carcinoma de células escamosas), cáncer de

5 cabeza y cuello, cáncer hematológico (p. ej., anemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia de células B linfoblástica aguda, linfoma anaplásico de células grandes, linfoma de células B, linfoma de Burkitt, la leucemia linfocítica crónica, leucemia eosinofílica crónica/síndrome hipereosinofílica, leucemia mieloide crónica, linfoma de Hodgkin, linfoma de células del manto, mieloma múltiple, leucemia linfoblástica aguda de células T), cáncer de pulmón (p. ej., adenocarcinoma bronquioloalveolar, mesotelioma, carcinoma mucoepidermoide, cáncer de células pequeñas de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas), cáncer de hígado (p. ej., carcinoma hepatocelular), linfoma, cáncer neurológico (p. ej., glioblastoma, neuroblastoma, neuroglioma), ovárico (p. ej., adenocarcinoma), cáncer pancreático (p. ej., carcinoma ductal), cáncer de próstata (p. ej., adenocarcinoma), cáncer renal (p. ej., renal carcinoma de células, carcinoma renal de células claras), sarcoma (p. ej., condrosarcoma, sarcoma de Ewing, fibrosarcoma, sarcoma multipotencial, osteosarcoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma sinovial), cáncer de piel (por ejemplo, melanoma, carcinoma epidermoide, carcinoma de células escamosas), cáncer de tiroides (por ejemplo, carcinoma medular), y cáncer de útero.

15 A menos que se indique lo contrario, "compuesto activador de PKR" tal como se utiliza aquí se refiere a un compuesto que tiene una o más de las siguientes características cuando se ensaya de acuerdo con el protocolo de ensayo de luminiscencia del Ejemplo 47 a continuación: (1) un valor AC_{50} de menos de 40 μM ; (2) un valor máximo % veces (MAX% veces) mayor que 75%; y/o (3) un valor % veces a 1,54 μM la concentración del compuesto (% veces a 1,54 μM) de al menos 75%. En algunas realizaciones, el protocolo de ensayo de luminiscencia del Ejemplo 20 47 se lleva a cabo con el tipo silvestre (wt) PKR, forma mutante G332S de PKR o forma mutante R510Q de PKR. En algunas realizaciones, el compuesto PKR activador es un compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, el compuesto activador de PKR tiene: (1) un valor AC_{50} de menos de 0,1 μM , 0,1-1,0 μM , o desde 1,01-40 μM ; (2) un MAX% veces de 75%-250%, 251-500%, o el 75%-500%; y/o (3) un % veces a 1,54 μM de 75%-250%, 251-500%, o el 75%-500%. En algunas realizaciones, un compuesto activador de PKR tiene (1) un valor AC_{50} de menos de 1,0 25 μM ; (2) un MAX% veces de 75%-500%; y/o (3) un % veces a 1,54 μM de 75%-500%. En algunas realizaciones, un compuesto activador de PKR tiene (1) un valor AC_{50} de menos de 1,0 μM ; (2) un MAX% veces de 75%-500%; y/o (3) un % veces a 1,54 μM de 75%-500%, obtenido en el protocolo de ensayo de luminiscencia con una cualquiera o más de PKR de tipo silvestre (wt), forma mutante G332S de PKR, o forma mutante R510Q de PKR. En algunas realizaciones, el compuesto activador de PKR tiene (1) un valor AC_{50} de menos de 1,0 μM ; (2) un MAX% veces de 75%-500%; y/o (3) un % veces a 1,54 μM de 75%-500%, obtenido en el protocolo de ensayo de luminiscencia con PKR tipo silvestre (wt). En algunas realizaciones, el compuesto activador de PKR tiene (1) un valor AC_{50} de menos 30 de 1,0 μM ; (2) un MAX% veces de 75%-500%; y/o (3) un % veces a 1,54 μM de 75%-500%, obtenido en el protocolo de ensayo de luminiscencia con uno cualquiera o ambos de forma mutante G332S de PKR o forma mutante R510Q de PKR.

35 Debe entenderse que todas las formas estereoisómeras están incluidas dentro de la presente descripción, incluyendo mezclas de las mismas.

40 Los compuestos de la descripción pueden contener centros asimétricos o quirales, y, por lo tanto, existir en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisómeras de los compuestos de la descripción, tales como los que pueden existir debido a carbonos asimétricos en diversos sustituyentes, incluyendo formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), formas rotaméricas, atropisómeros, y formas diastereoméricas, así como mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas, forman parte de la presente descripción. Los resultados del ensayo pueden reflejar los datos recogidos para la forma racémica, forma enantioméricamente pura, o cualquier otra forma en términos de estereoquímica. Los 45 estereoisómeros individuales de los compuestos de la descripción pueden, por ejemplo, estar sustancialmente libres de otros isómeros, o pueden estar mezclados, por ejemplo, como racematos o con todos los demás, u otros estereoisómeros seleccionados. En algunas realizaciones de la descripción, los compuestos de Fórmula (I) son enantiómeros. En algunas realizaciones, los compuestos son el enantiómero (S). En otras realizaciones, los compuestos son el enantiómero (R). En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) pueden ser (+) o (-) 50 enantiómeros. Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales sobre la base de sus diferencias fisicoquímicas mediante métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (p. ej., auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo (p. ej., hidrolizando) los diastereómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. También, algunos de los compuestos de la divulgación pueden ser atropisómeros (p. ej., biarilos sustituidos) y se 55 consideran como parte de esta descripción. Los enantiómeros también pueden separarse mediante el uso de una columna de HPLC quiral.

60 Además, a menos que se indique otra cosa, la presente descripción abarca todos los isómeros geométricos y posicionales (tales como, por ejemplo, 4-piridilo y 3-piridilo). Por ejemplo, si un compuesto de la divulgación incorpora un doble enlace o un anillo condensado, tanto formas cis como trans, así como mezclas, están abarcadas dentro del alcance de la descripción. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede estar en la configuración E o Z, a menos que se indique lo contrario. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el 65 sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans, a menos que se indique lo contrario.

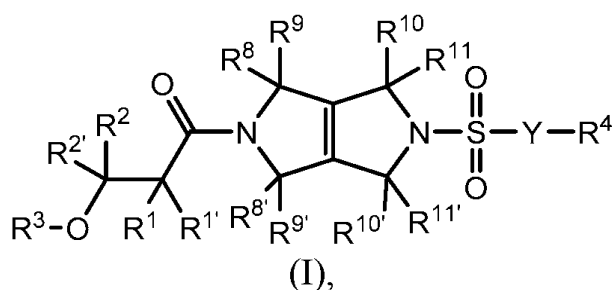
Los compuestos de la descripción, y sales farmacéuticamente aceptables y estereoisómeros, los mismos pueden existir en su forma tautomérica (p. ej., como una amida o imino éter). Por otra parte, todas las formas ceto-enol e imina-enamina de los compuestos se incluyen en la divulgación. Todas estas formas tautoméricas se contemplan en el presente documento como parte de la presente descripción.

El uso del término "sal" se pretende aplicar igualmente a la sal de enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, isómeros posicionales, y Racematos de los compuestos de la invención.

La presente descripción se refiere a compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, capaces de activar PKR y/o PKM2, que son útiles para el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con la modulación de una enzima PKR y/o PKM2. La descripción se refiere además a compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles para la activación de PKR y/o PKM2.

COMPUESTOS DE LA DESCRIPCIÓN

En un aspecto de la divulgación, se proporcionan compuestos de Fórmula (I):

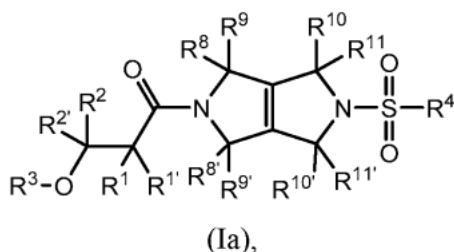


y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde Y, R¹, R^{1'}, R², R^{2'}, R³, R⁴, R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'}, R¹⁰, R^{10'}, R¹¹ y R^{11'} son como se definen anteriormente y se describen en las clases y subclases en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

A menos que se indique lo contrario en este documento, cada aparición de R⁷ y R^{7'} descrita en este documento para cada uno de R⁶, R^{6'}, R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'}, R¹⁰, R^{10'}, R¹¹ y R^{11'} se selecciona independientemente de cualquiera de los posibles valores citados de R⁷ y R^{7'}. Por ejemplo, el valor R⁷ puede tener un valor diferente para cada uno de R⁶, R^{6'}, R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'}, R¹⁰, R^{10'}, R¹¹ y R^{11'} a menos que se indique lo contrario en el presente documento.

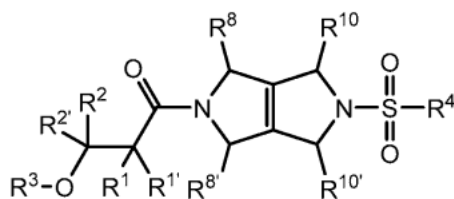
En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I tienen un valor AC₅₀ ≤ 40 μm para la actividad de PKR determinado por un ensayo de luminiscencia (p. ej., el que se describe en el Ejemplo 47, a continuación). En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I tienen un valor AC₅₀ ≤ 1,0 μm para la actividad de PKR determinado por un ensayo de luminiscencia (p. ej., el que se describe en el Ejemplo 47, a continuación). En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I tienen un valor AC₅₀ < 0,1 μm para la actividad de PKR determinado por un ensayo de luminiscencia (p. ej., el que se describe en el Ejemplo 47, a continuación).

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I son de la Fórmula (Ia):



y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R¹, R^{1'}, R², R^{2'}, R³, R⁴, R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'}, R¹⁰, R^{10'}, R¹¹ y R^{11'} son como se definen anteriormente y se describen en las clases y subclases en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

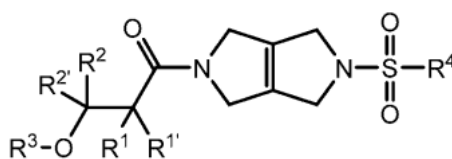
En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I son de la fórmula (Ib):



(Ib),

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R^1 , $R^{1'}$, R^2 , $R^{2'}$, R^3 , R^4 , R^8 , $R^{8'}$, R^{10} y $R^{10'}$ son como se definen anteriormente y se describen en las clases y subclases en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I son de la fórmula (Ic):



(Ic),

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R^1 , $R^{1'}$, R^2 , $R^{2'}$, R^3 y R^4 son como se definen anteriormente y se describen en las clases y subclases en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

En algunas realizaciones, se proporcionan compuestos de fórmula (Ic), en donde:

cada R^1 , $R^{1'}$, R^2 y $R^{2'}$ es independientemente -H, $-(C_1-C_6)$ alquilo, arilo, o heteroarilo, donde cada alquilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más $-OR^5$;

o R^1 y $R^{1'}$, junto con el átomo al que están unidos, pueden combinarse para formar un anillo $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo;

R^3 es -H o $-(C_1-C_6)$ alquilo;

o R^1 y R^3 , junto con los átomos a los que están unidos, pueden combinarse para formar un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros, opcionalmente condensado a un anillo arilo;

R^4 es arilo o heteroarilo, en el que cada arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-R^5$ y $-OR^5$;

cada R^5 es independientemente -H o $-(C_1-C_6)$ alquilo, en el que cada alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

o dos R^5 en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ; y

y R^6 es $-(C_1-C_6)$ alquilo.

En algunas realizaciones, se proporcionan compuestos de fórmula (Ic), en donde:

cada R^1 , $R^{1'}$, R^2 y $R^{2'}$ es independientemente -H, fenilo, piridilo, etilo, o metilo opcionalmente sustituido con $-OR^5$;

o R^1 y $R^{1'}$, junto con el átomo al que están unidos, pueden combinarse para formar un anillo ciclopropilo;

R^3 es -H o metilo;

o R^1 y R^3 , junto con los átomos a los que están unidos, pueden combinarse para formar un tetrahidrofurano, tetrahidropirano, 2,3-dihidrobenzofurano, o morfolina;

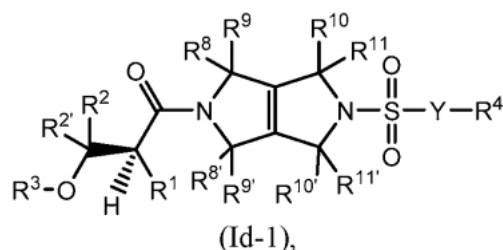
R^4 es fenilo, piridilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, o benzoxazolilo, en donde cada fenilo, piridilo, o benzoxazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-R^5$ y $-OR^5$;

cada R^5 es independientemente -H o metilo opcionalmente sustituido con dos o más halógenos;

o dos R^5 en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo, que comprende dos heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O y N, opcionalmente sustituido con uno o dos R^6 ; y

cada R^6 es metilo.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I son de la fórmula (Id-1):



y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde Y, R⁴, R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'}, R¹⁰, R^{10'}, R¹¹ y R^{11'} son como se definen anteriormente y se describen en las clases y subclases en el presente documento, tanto individualmente como en combinación; y

15 R¹ es -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alquenilo, -(C₂-C₆)alquinilo, -(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₄-C₈)cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halógeno, -CN, -OR⁵, -SR⁵, -NO₂, -NR⁵R^{5'}, -S(O)₂R⁵, -S(O)₂NR⁵R^{5'}, -S(O)R⁵, -S(O)NR⁵R^{5'}, -NR⁵S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)R⁵, -C(O)R⁵, O-C(O)OR⁵, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, halógeno, -CN, -R⁵, -OR⁵, -SR⁵, -NO₂, -NR⁵R^{5'}, -S(O)₂R⁵, -S(O)₂NR⁵R^{5'}, -S(O)R⁵, -S(O)NR⁵R^{5'}, -NR⁵S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)R⁵, -C(O)R⁵Y -C(O)OR⁵;

20 cada R² y R^{2'} es independientemente -H, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alquenilo, -(C₂-C₆)alquinilo, -(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₄-C₈)cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halógeno, -CN, -OR⁵, -SR⁵, -NO₂, -NR⁵R^{5'}, -S(O)₂R⁵, -S(O)₂NR⁵R^{5'}, -S(O)R⁵, -S(O)NR⁵R^{5'}, -NR⁵S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)R⁵, -C(O)R⁵, o -C(O)OR⁵, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, halógeno, -CN, -R⁵, -OR⁵, -SR⁵, -NO₂, -NR⁵R^{5'}, -S(O)₂R⁵, -S(O)₂NR⁵R^{5'}, -S(O)R⁵, -S(O)NR⁵R^{5'}, -NR⁵S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)R⁵, -C(O)R⁵ y -C(O)OR⁵;

25 o R² y R^{2'}, junto con el átomo al que están unidos, pueden combinarse para formar anillo -(C₃-C₈)cicloalquilo, heterociclo, (C₅-C₈)espirociclo o espiroheterociclo de 5 a 8 miembros;

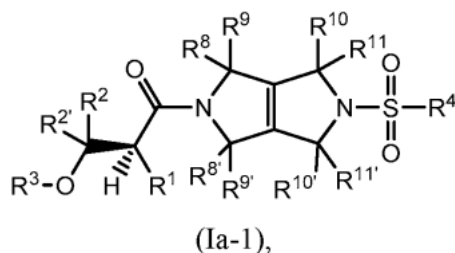
30 o R¹ y R², junto con los átomos a los que están unidos, pueden combinarse para formar un grupo -(C₃-C₈)cicloalquilo o un heterociclo de 3 a 8 miembros;

35 R³ es independientemente -H, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alquenilo, -(C₂-C₆)alquinilo, -(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₄-C₈)cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -S(O)₂R⁵, -S(O)₂NR⁵R^{5'}, -S(O)R⁵, -S(O)NR⁵R^{5'}, -C(O)R⁵, O -C(O)OR⁵, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, halógeno, -CN, -R⁵, -OR⁵, -SR⁵, -NO₂, -NR⁵R^{5'}, -S(O)₂R⁵, -S(O)₂NR⁵R^{5'}, -S(O)R⁵, -S(O)NR⁵R^{5'}, -NR⁵S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)R⁵, -C(O)R⁵ y -C(O)OR⁵;

40 o R² y R³, junto con los átomos a los que están unidos, pueden combinarse para formar un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros; y

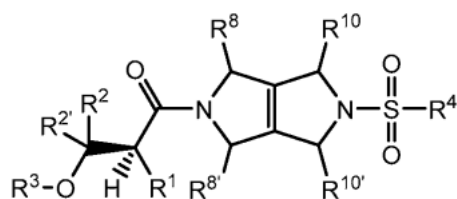
o R¹ y R³, junto con los átomos a los que están unidos, pueden combinarse para formar un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros, opcionalmente fusionado a un anillo de arilo o heteroarilo.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (Id-1) son de la fórmula (Ia-1):



55 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R¹, R², R^{2'}, R³, R⁴, R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'}, R¹⁰, R^{10'}, R¹¹ y R^{11'} son como se definen anteriormente y se describen en las clases y subclases en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

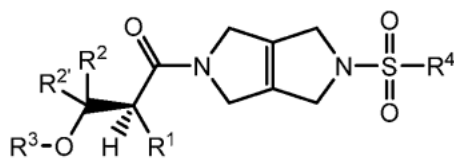
En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (Id-1) son de la fórmula (Ib-1):



(Ib-1),

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R^1 , R^2 , $R^{2'}$, R^3 , R^4 , R^8 , $R^{8'}$, R^{10} y $R^{10'}$ son como se definen anteriormente y se describen en las clases y subclases en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

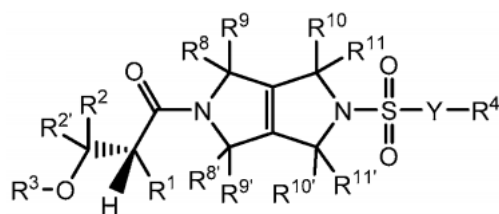
En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (Ib-1) son de la fórmula (Ic-1):



(Ic-1),

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R^1 , R^2 , $R^{2'}$, R^3 y R^4 son como se definen anteriormente y se describen en las clases y subclases en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I son de la fórmula (Id-2):



(Id-2),

y sales farmacéuticamente aceptables, de los mismos, en donde Y , R^4 , R^8 , $R^{8'}$, R^9 , $R^{9'}$, R^{10} , $R^{10'}$, R^{11} y $R^{11'}$ son como se definen anteriormente y se describen en las clases y subclases en el presente documento, tanto individualmente como en combinación; y

R^1 es $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-(C_2-C_6)$ alqueno, $-(C_2-C_6)$ alquino, $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo, $-(C_4-C_8)$ cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, halógeno, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^5$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^5$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)R^5$, $-C(O)R^5$, $O-C(O)OR^5$, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, halógeno, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^5$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^5$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)R^5$, $-C(O)R^5Y$ $-C(O)OR^5$;

cada R^2 y $R^{2'}$ es independientemente $-H$, $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-(C_2-C_6)$ alqueno, $-(C_2-C_6)$ alquino, $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo, $-(C_4-C_8)$ cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, halógeno, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^5$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^5$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)R^5$, $-C(O)R^5$, o $-C(O)OR^5$, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, halógeno, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^5$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^5$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)R^5$, $-C(O)R^5Y$ $-C(O)OR^5$;

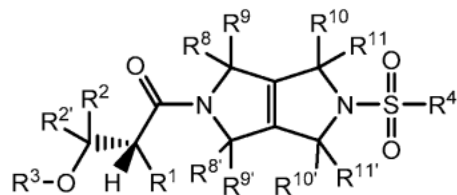
o R^1 y R^2 , junto con el átomo al que están unidos, pueden combinarse para formar el anillo $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo, heterociclo, (C_5-C_8) espirociclo o espiroheterociclo de 5 a 8 miembros;

o R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que están unidos, pueden combinarse para formar un grupo $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo o un heterociclo de 3 a 8 miembros;

R^3 es independientemente $-H$, $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-(C_2-C_6)$ alqueno, $-(C_2-C_6)$ alquino, $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo, $-(C_4-C_8)$ cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^5$, $-C(O)R^5$, o $-C(O)OR^5$, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, halógeno, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^5$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^5$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)R^5$, $-C(O)R^5$, o $-C(O)OR^5$;

S(O)NR⁵R⁵, -NR⁵S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)R⁵, -C(O)R⁵ y -C(O)OR⁵;
 o R² y R³, junto con los átomos a los que están unidos, pueden combinarse para formar un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros; y
 o R¹ y R³, junto con los átomos a los que están unidos, pueden combinarse para formar un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros, opcionalmente fusionado a un anillo de arilo o heteroarilo.

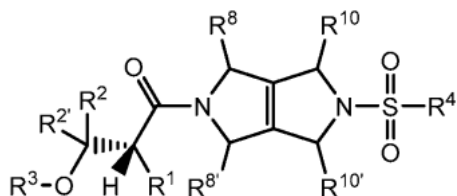
En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (Id-2) son de la fórmula (Ia-2):



(Ia-2),

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R¹, R², R², R³, R⁴, R⁸, R⁸, R⁹, R⁹, R¹⁰, R¹⁰, R¹¹ y R¹¹ son como se definen anteriormente y se describen en las clases y subclases en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

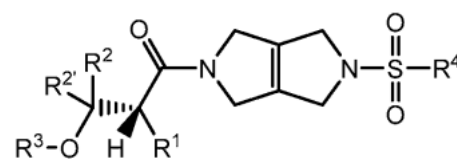
En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (Id-2) son de la fórmula (Ib-2):



(Ib-2),

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R¹, R², R², R³, R⁴, R⁸, R⁸, R¹⁰ y R¹⁰ son como se definen anteriormente y se describen en las clases y subclases en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (Id-2) son de la fórmula (Ic-2):



(Ic-2),

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R¹, R², R², R³ y R⁴ son como se definen anteriormente y se describen en las clases y subclases en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

En algunas realizaciones de Fórmula (I), (Ia), (Ib) y (Ic), R¹ y R¹ son cada uno independientemente hidrógeno, -(C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido (p. ej., metilo opcionalmente sustituido con -OR⁵, o etilo), arilo opcionalmente sustituido (p. ej., fenilo), o heteroarilo opcionalmente sustituido (p. ej., piridilo), o R¹ y R¹ se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un -(C₃-C₄)cicloalquilo opcionalmente sustituido (p. ej., ciclopropilo). En algunas realizaciones, R¹ y R¹ son ambos hidrógeno. En algunas realizaciones, R¹ y R¹ son ambos -(C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituidos. En algunas formas de realización, uno de R¹ y R¹ es -(C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, uno de R¹ y R¹ es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, uno de R¹ y R¹ es hidrógeno. En algunas formas de realización, uno de R¹ y R¹ es -(C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, uno de R¹ y R¹ es arilo sustituido opcionalmente. En algunas formas de realización, uno de R¹ y R¹ es heteroarilo sustituido opcionalmente. En algunas realizaciones, R¹ y R¹ se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un -(C₃-

C₄)cicloalquilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones de Fórmula (Id-1), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), (Id-2), (Ia-2), (Ib-2), y (Ic-2), R¹ es -(C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido (p. ej., metilo opcionalmente sustituido con -OR⁵, o etilo), arilo opcionalmente sustituido (p. ej., fenilo), o heteroarilo opcionalmente sustituido (p. ej., piridilo). En algunas realizaciones, R¹ es -(C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R¹ es arilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R¹ es heteroarilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id-1), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), (Id-2), (Ia-2), (Ib-2), y (Ic-2), R² y R^{2'} son cada uno independientemente hidrógeno o -(C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido (p. ej., metilo). En algunas realizaciones, R² y R^{2'} son ambos hidrógeno. En algunas realizaciones, R² y R^{2'} son ambos -(C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituidos. En algunas formas de realización, uno de R² y R^{2'} es hidrógeno. En algunas formas de realización, uno de R² y R^{2'} es -(C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id-1), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), (Id-2), (Ia-2), (Ib-2), y (Ic-2), R³ es hidrógeno o -(C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido (p. ej., metilo). En algunas realizaciones, R³ es hidrógeno. En algunas realizaciones, R³ es -(C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones de Fórmula (I), (Ia), (Ib) y (Ic), R³ y uno de R¹ o R^{1'} se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo heterocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, opcionalmente fusionado a un anillo arilo (p. ej., tetrahidrofurano, tetrahidropirano, 2,3-dihidrobenzofurano, o morfolina). En algunas realizaciones, R³ y R¹ se combinan para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en tetrahidrofurano, tetrahidropirano, morfolina, dioxano, y 2,3-dihidrobenzofurano.

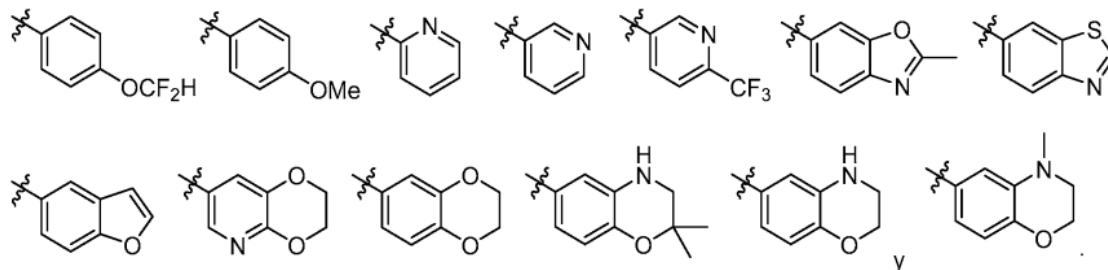
En algunas realizaciones de Fórmula (Id-1), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), (Id-2), (Ia-2), (Ib-2), y (Ic-2), R³ y R¹ se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5-6 miembros (p. ej., tetrahidrofurano, tetrahidropirano, 2,3-dihidrobenzofurano, o morfolina). En algunas realizaciones, R³ y R¹ se combinan para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en tetrahidrofurano, tetrahidropirano, morfolina, dioxano, y 2,3-dihidrobenzofurano.

En algunas realizaciones de Fórmula (I), (Ia), (Ib) y (Ic), R¹ y R^{1'} son cada uno independientemente hidrógeno o fenilo o piridilo opcionalmente sustituido; R² y R^{2'} son cada uno independientemente hidrógeno; y R³ es hidrógeno o -(C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R¹ y R^{1'} son cada uno independientemente hidrógeno o fenilo o piridilo opcionalmente sustituido; R² y R^{2'} son cada uno independientemente hidrógeno; y R³ es hidrógeno. En algunas formas de realización, uno de R¹ y R^{1'} es hidrógeno y el otro es fenilo opcionalmente sustituido; R² y R^{2'} son cada uno independientemente hidrógeno; y R³ es hidrógeno o -(C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, uno de R¹ y R^{1'} es hidrógeno y el otro es piridilo opcionalmente sustituido; R² y R^{2'} son cada uno independientemente hidrógeno; y R³ es hidrógeno o -(C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R¹ y R^{1'} son cada uno independientemente hidrógeno o fenilo o piridilo opcionalmente sustituido; R² y R^{2'} son cada uno independientemente hidrógeno o -(C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido; y R³ es hidrógeno. En algunas formas de realización, uno de R¹ y R^{1'} es hidrógeno y el otro es fenilo opcionalmente sustituido; R² y R^{2'} son cada uno hidrógeno de forma independiente opcionalmente sustituido o -(C₁-C₆)alquilo; y R³ es hidrógeno. En algunas formas de realización, uno de R¹ y R^{1'} es hidrógeno y el otro es piridilo opcionalmente sustituido; R² y R^{2'} son cada uno independientemente hidrógeno o -(C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido; y R³ es hidrógeno.

En algunas realizaciones de Fórmula (Id-1), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), (Id-2), (Ia-2), (Ib-2), y (Ic-2), R¹ es fenilo o piridilo sustituido opcionalmente; R² y R^{2'} son cada uno independientemente hidrógeno; y R³ es hidrógeno o -(C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R¹ fenilo o piridilo está sustituido opcionalmente; R² y R^{2'} son cada uno independientemente hidrógeno; y R³ es hidrógeno. En algunas realizaciones, R¹ fenilo o piridilo está sustituido opcionalmente; R² y R^{2'} son cada uno independientemente hidrógeno o -(C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido; y R³ es hidrógeno. En algunas realizaciones, R¹ es fenilo opcionalmente sustituido; R² y R^{2'} son cada uno independientemente hidrógeno o -(C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido; y R³ es hidrógeno. En algunas realizaciones, R¹ es piridilo opcionalmente sustituido; R² y R^{2'} son cada uno independientemente hidrógeno o -(C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido; y R³ es hidrógeno.

En algunas realizaciones de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id-1), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), (Id-2), (Ia-2), (Ib-2), y (Ic-2), R⁴ arilo (p. ej., fenilo) o heteroarilo (p. ej., piridilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo) está sustituido opcionalmente. En algunas realizaciones, el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, halógeno, -CN, -R⁵, -OR⁵, -SR⁵, -NO₂, -NR⁵R^{5'}, -S(O)₂R⁵, -S(O)₂NR⁵R^{5'}, -S(O)R⁵, -S(O)NR⁵R^{5'}, -NR⁵S(O)₂R^{5'}, -NR⁵S(O)R^{5'}, -C(O)R⁵ y -C(O)OR⁵. En algunas realizaciones, el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, -CN, -R⁵, -OR⁵, -S(O)₂NR⁵R^{5'}, -S(O)NR⁵R^{5'}Y -C(O)R⁵. En algunas realizaciones, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -R⁵ y -OR⁵.

En algunas realizaciones, R⁴ es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o más -R⁵ o -OR⁵, o dos R⁵ en átomos adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más R⁶. En algunas realizaciones, R⁴, incluyendo cualquier sustitución del mismo, se selecciona del grupo que consiste en:



En algunas realizaciones, R⁴ es arilo de 6 miembros o heteroarilo sustituido con dos -R⁵, seleccionado del grupo que consiste en -OR⁶ y -NR⁶R⁶, en átomos adyacentes de R⁴, que junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo fusionado a R⁴ que está opcionalmente sustituido con uno o más R⁶, seleccionado del grupo que consiste en -H y -(C₁-C₆)alquilo.

En algunas realizaciones, cada R⁵ es independientemente -H, -(C₁-C₆)alquilo (p. ej., metilo, opcionalmente sustituido con uno o más halógenos), halógeno, -CN, -OR⁶, -SR⁶, -NO₂, -NR⁶R⁶, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NR⁶R⁶, -S(O)R⁶, -S(O)NR⁶R⁶, -NR⁶S(O)₂R⁶, -NR⁶S(O)R⁶, -C(O)R⁶, o -C(O)OR⁶. En algunas realizaciones, cada R⁵ es independientemente -H o -(C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, dos R⁵ en átomos adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de arilo opcionalmente sustituido con uno o más R⁶. En algunas realizaciones, dos R⁵ en átomos adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R⁶. En algunas realizaciones, dos R⁵ en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de (C₃-C₈)cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R⁶. En algunas realizaciones, dos R⁵ en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R⁶.

En algunas realizaciones, cada R⁶ es independientemente -H, -(C₁-C₆)alquilo (p. ej., metilo), halógeno, -CN, -OR⁷, -SR⁷, -NO₂, -NR⁷R⁷, -S(O)₂R⁷, -S(O)₂NR⁷R⁷, -S(O)R⁷, -S(O)NR⁷R⁷, -NR⁷S(O)₂R⁷, -NR⁷S(O)R⁷, -C(O)R⁷, o -C(O)OR⁷. En algunas realizaciones, R⁶ es -(C₁-C₆)alquilo.

En algunas realizaciones, Y es un enlace.

En algunas realizaciones, Y es -CR⁵R⁵.-

En algunas realizaciones, Y es -NR⁵(CR⁵R⁵)_t-

En algunas realizaciones, Y es -O-.

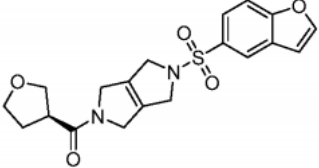
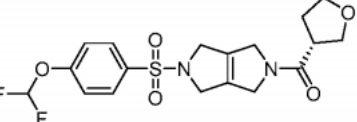
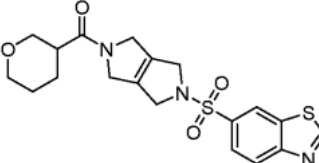
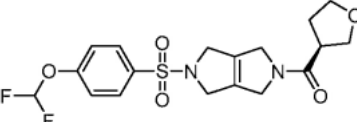
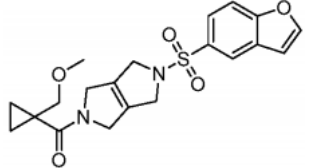
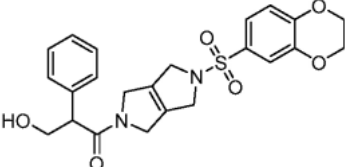
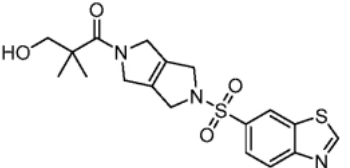
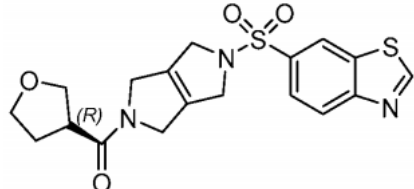
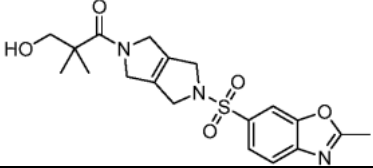
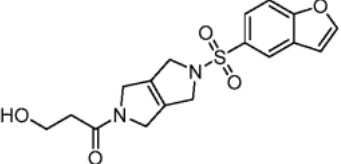
Ejemplos no limitativos de los compuestos de la descripción incluyen:

Ejemplo	Estructura	Nombre
1		(S)-1-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenil-propan-1-ona
2		(R)-1-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenil-propan-1-ona

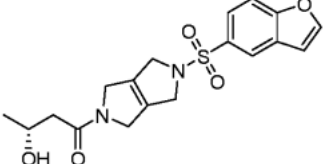
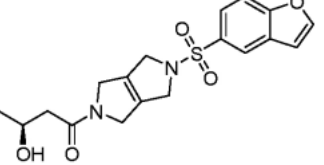
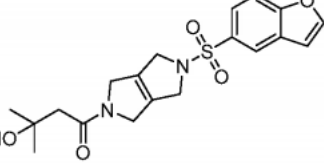
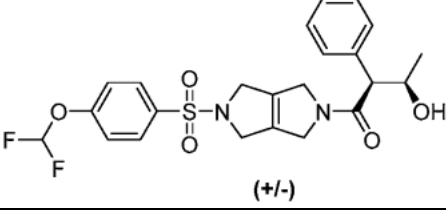
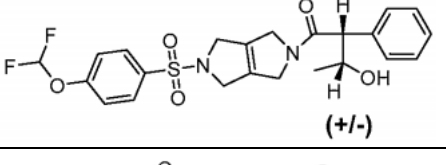
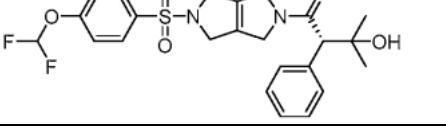
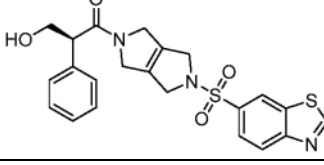
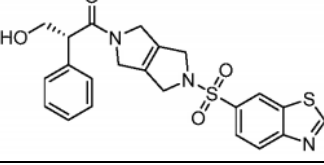
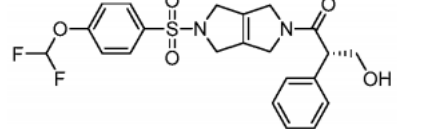
(continúa)

Ejemplo	Estructura	Nombre
3 ^a		(R o S)-1-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)propan-1-ona
4 ^a		(S o R)-1-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)propan-1-ona
5 ^b		(R o S)-5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanona
6 ^b		(S o R)-5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanona
7		1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-ona
8		1-(5-(benzofurano-5-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-ona
9		1-(5-(benzofurano-5-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-ona
10		1-(5-(benzofurano-5-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropan-1-ona
11		1-(5-(benzofurano-5-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-2,2-bis(hidroximetil)butan-1-ona
12		(R)-5-(benzofurano-5-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-(tetrahidrofuran-3-il)metanona

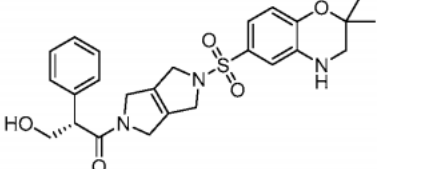
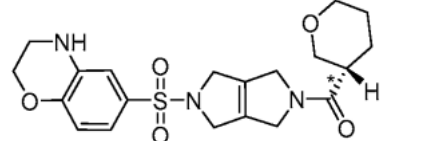
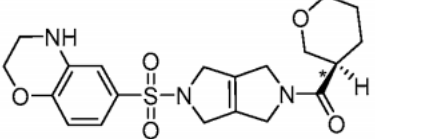
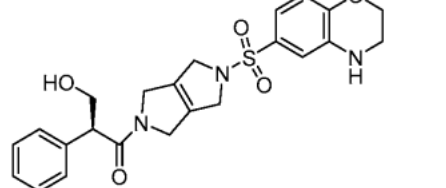
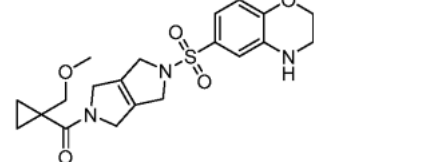
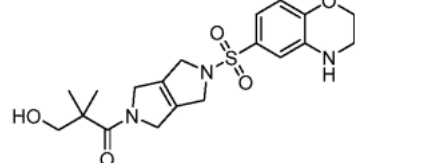
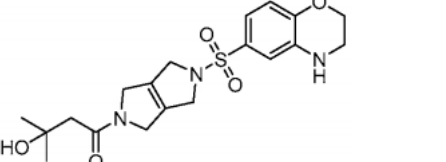
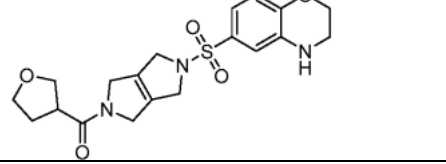
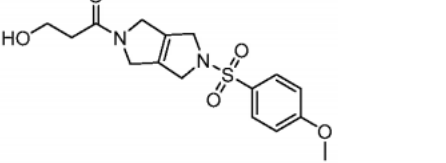
(continúa)

13		(S)-5-(benzofurano-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol-2(1H-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanona
14		(R)-5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrol-2(1H-il)(tetrahidrofuran-3-ilo)metanona
15		5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol-2(1H-il)(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanona
16		(S)-5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrol-2(1H-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanona
17		5-(benzofurano-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol-2(1H-il)(1-(metoximetil)ciclopropil)metanona
18		1-(5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrol-2(1H-il)-3-hidroxi-2-fenil-propan-1-ona
19		1-(5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol-2(1H-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilopropan-1-ona
20		(R)-5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol-2(1H-il)(tetrahidrofuran-3-ilo)metanona
21		3-hidroxi-2,2-dimetil-1-(5-((2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrol-2(1H-il)propan-1-ona
22		1-(5-(benzofurano-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol-2(1H-il)-3-hidroxiopropan-1-ona

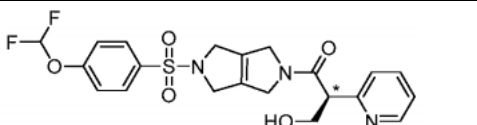
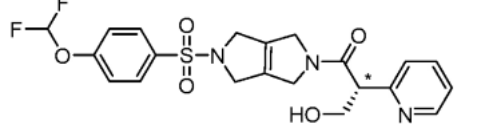
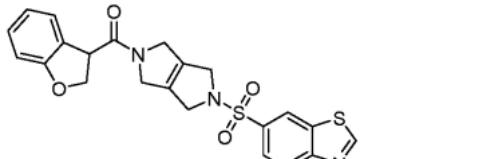
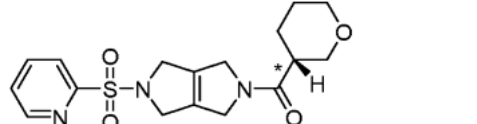
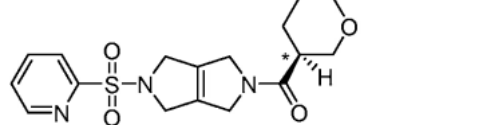
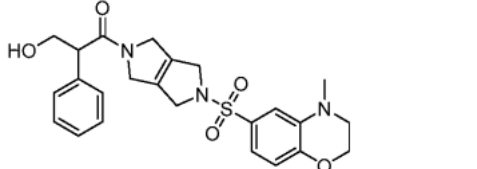
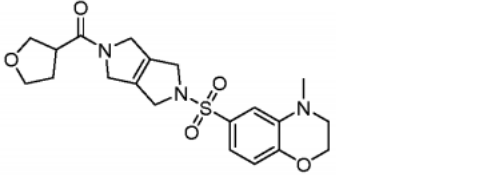
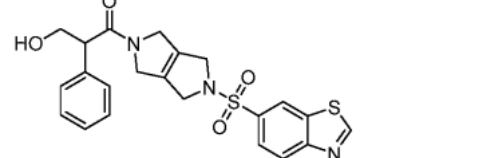
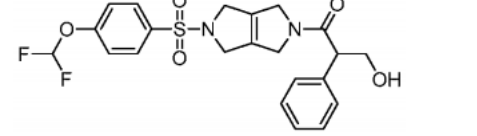
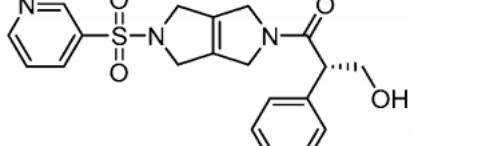
(continúa)

23		(R)-1-(5-(benzofurano-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilbutan-1-ona
24		(S)-1-(5-(benzofurano-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilbutan-1-ona
25		1-(5-(benzofurano-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-3-metilbutan-1-ona
26	 <p style="text-align: center;">(+/-)</p>	(2S,3R y 2R,3S)-1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilbutan-1-ona
27	 <p style="text-align: center;">(+/-)</p>	(2R,3R y 2S,3S)-1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilbutan-1-ona
28		(S)-1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-3-metil-2-fenilbutan-1-ona
29		(S)-1-(5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-ona
30		(R)-1-(5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-ona
31		(S)-1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-ona

(continúa)

32		(S)-1-(5-((2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenil-propan-1-ona
33 ^c		(S o R)-5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrol-2(1H)-il)(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanona
34 ^c		(R o S)-5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrol-2(1H)-il)(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanona
35		(S)-1-(5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenil-propan-1-ona
36		5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrol-2(1H)-il-(1-(metoximetil)ciclopropil)metanona
37		1-(5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-ona
38		1-(5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-3-metilbutan-1-ona
39		5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrol-2(1H)-il-(tetrahidrofuran-3-il)metanona
40		3-hidroxi-1-(5-((4-metoxifenil)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrol-2(1H)-il)propan-1-ona

(continua)

41 ^d		1-(S o R)-5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)propan-1-ona
42 ^d		(R o S)-1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)propan-1-ona
43		(5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2,3-dihidro-benzofurano-3-il)metanona
44 ^e		(R o S)-(5-(piridin-2-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanona
45 ^e		(S o R)-(5-(piridin-2-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanona
46		3-hidroxi-1-(5-((4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-2-fenilpropan-1-ona
47		(5-((4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanona
48		1-(5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropano-1-ona
49		1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropano-1-ona (2S)-3-hidroxi-2-fenil-1-[5-(piridina-3-sulfonyl)-1H, 2H, 3H, 4H, 5H, 6H-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] propan-1-ona
50		(2S)-3-hidroxi-2-fenil-1-[5-(piridina-2-sulfonyl)-1H, 2H, 3H, 4H, 5H, 6H-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] propan-1-ona

(continúa)

51		(2S)-3-hidroxi-2-fenil-1-[5-(piridina-2-sulfonyl)-1H, 2H, 3H, 4H, 5H, 6H-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] propan-1-ona
52		(2S)-3-hidroxi-2-fenil-1-(5-[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonyl]-1H, 2H, 3H, 4H, 5H, 6H-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il)propan-1-ona
53		3-metoxi-1-(5-((4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)propan-1-ona
54		1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxiopropan-1-ona
55		(5-(benzofurano-5-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanona
56		(5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(morfolin-3-il)metanona
57		1-(5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-metoxipropan-1-ona
58		1-(5-(benzofurano-5-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-metoxipropan-1-ona
<p>^aLos compuestos 3 y 4 son enantiómeros, pero estereoquímica absoluta es indeterminada (*); ^bLos compuestos 5 y 6 son enantiómeros, pero estereoquímica absoluta es indeterminada (*); ^cLos compuestos 33 y 34 son enantiómeros, pero estereoquímica absoluta es indeterminada (*); ^dLos compuestos 41 y 42 son enantiómeros, pero estereoquímica absoluta es indeterminada (*); ^eLos compuestos 44 y 45 son enantiómeros, pero estereoquímica absoluta es indeterminada (*).</p>		

MÉTODO DE SINTETIZAR LOS COMPUESTOS

Los compuestos de la presente descripción pueden hacerse por una variedad de métodos, incluyendo la química estándar. Rutas sintéticas adecuadas se representan en los Esquemas que figuran a continuación.

5

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica de la síntesis

orgánica como se expone en parte por los siguientes esquemas sintéticos. En los esquemas descritos a continuación, se entiende bien que los grupos protectores para grupos sensibles o reactivos se emplean cuando sea necesario de acuerdo con principios generales de la química. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con métodos estándar de síntesis orgánica (TW Greene y PGM Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Edición, Wiley, Nueva York 1999). Estos grupos se eliminan en una etapa conveniente de la síntesis del compuesto usando procedimientos que son fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Los procesos de selección, así como las condiciones de reacción y orden de su ejecución, serán coherentes con la preparación de compuestos de Fórmula (I).

Los expertos en la técnica reconocerán si existe un estereocentro en los compuestos de Fórmula (I). Cuando se desea un compuesto como un solo enantiómero o diastereómero, puede obtenerse por síntesis estereoespecífica o por resolución del producto final o de cualquier intermedio conveniente. Por ejemplo, los compuestos enantioméricamente puros de fórmula (I) se pueden preparar usando bloques de construcción quirales enantioméricamente puros. Alternativamente, las mezclas racémicas de los compuestos o una mezcla racémica de un intermedio avanzado pueden ser sometidos a purificación quiral como se describe aquí a continuación para entregar los intermedios enantioméricamente puros deseados o compuestos finales. En los casos en que un intermedio avanzado se purifica en sus enantiómeros individuales, cada enantiómero individual se puede llevar por separado para entregar los compuestos enantioméricamente puros finales de Fórmula (I). La resolución del producto final, un intermedio, o un material de partida puede efectuarse por cualquier método adecuado conocido en la técnica. Véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" por EL Eliel, SH Wilen, y LN Mander (Wiley-Interscience, 1994). La estereoquímica absoluta de los compuestos obtenidos por resolución quiral o purificación quiral puede o no puede ser determinada. Compuestos enantioméricamente puros con estereoquímica absoluta indeterminada se han dibujado como un enantiómero individual elegido arbitrariamente y están marcados con un asterisco (*) en el presente documento de carbono quiral.

Los compuestos descritos en este documento pueden estar hechos de materiales de partida disponibles comercialmente o sintetizarse usando procesos conocidos orgánicos, inorgánicos, y/o enzimáticos.

Preparación de los compuestos

Los compuestos de la presente divulgación se pueden preparar en un número de maneras bien conocidas por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica. A modo de ejemplo, los compuestos de la presente descripción se pueden sintetizar usando los métodos descritos a continuación, junto con procedimientos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética, o variaciones de los mismos como apreciarán los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero no se limitan a los métodos descritos en los ejemplos de síntesis siguientes.

Debe entenderse que en la descripción y fórmula que se muestra anteriormente, los diversos grupos Y, R¹, R¹, R², R², R³, R⁴, R⁸, R⁸, R⁹, R⁹, R¹⁰, R¹⁰, R¹¹, R¹¹ y otras variables se definen como antes, salvo que se indique lo contrario.

MÉTODOS DE IDENTIFICACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE COMPUESTOS ACTIVADORES DE PKR

En ciertas realizaciones, los compuestos activadores de PKR específicos (incluyendo compuestos de fórmula (I), así como ejemplos adicionales de tales compuestos) se pueden identificar utilizando el protocolo de ensayo de luminiscencia descrito en el Ejemplo 47. Los compuestos activadores de PKR se pueden seleccionar mediante la obtención y el análisis datos de una curva de dosis-respuesta para un compuesto de acuerdo con el Protocolo de Ensayo de Luminiscencia. **FIG. 1** muestra una curva dosis-respuesta de ejemplo para los compuestos descritos en este documento. Los valores de AC₅₀ y MAX% veces son independientes entre sí (es decir, el valor de uno no afecta a la otra). En algunas realizaciones, los compuestos activadores de PKR pueden ser seleccionados basándose en el aumento de % veces a una concentración dada de compuesto (p. ej., 1,54 μM) en el protocolo de ensayo de luminiscencia. El aumento de % veces a una concentración dada es un valor que será impactada por tanto la potencia (AC₅₀) y la actividad (MAX%veces).

En algunas realizaciones, el compuesto activador de PKR puede ser seleccionado como un compuesto de Fórmula (I) que tiene un valor %Veces a concentración de 1,54 μM del compuesto (% veces a 1,54 μM) de al menos 75% (p. ej., 75%-500%, 75%-250%, o 250%-500%) en un ensayo (p. ej., el ensayo de luminiscencia del Ejemplo 47) utilizando una enzima de PKR (p. ej., enzima PKR de tipo silvestre, o un mutante de PKR clínicamente relevante, como PKR G332S o PKR R510Q).

En algunas realizaciones, compuestos activadores de PKR tienen un % veces a 1,54 μM de al menos 75% (p. ej., 75%-500% o 250%-500%) obtenidos usando el protocolo de ensayo de luminiscencia de Ejemplo 47. Los compuestos activadores de PKR pueden ser identificados de acuerdo con el Ejemplo 47 por un método que comprende las etapas de (a) incubar una mezcla de ácido fosfoenolpirúvico (PEP) y la enzima PKR (p. ej., PKR de tipo silvestre o una enzima mutante clínicamente relevante PKR) con un compuesto de ensayo a una concentración de 1,54 μM; (b) la adición de adenosina-5'-difosfato (ADP) y una composición reportera de quinasa de luminiscencia

(p. ej., quinasa Glo Plus) a la mezcla en la etapa (a) bajo condiciones eficaces para inducir la luminiscencia en presencia de un compuesto de ensayo que es un compuesto activador de PKR; (c) medir los valores de luminiscencia de la mezcla obtenida en la etapa (b); (d) determinar el valor % veces a $1,54 \mu\text{M}$ para el compuesto de ensayo; e (e) identificar el compuesto de ensayo como un compuesto activador de PKR cuando el compuesto de prueba tiene un valor % veces a $1,54 \mu\text{M}$ de al menos 75% (p. ej., 75-500%, o 250-500%).

MÉTODOS DE USO DE LOS COMPUESTOS DESCRITOS

En otro aspecto, la presente descripción se refiere a un método de activación de PKR, incluyendo métodos de tratamiento de una enfermedad o trastorno en un paciente mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto activador de PKR descrito en este documento. Por ejemplo, el método puede comprender administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste de PKD, SCD (p. ej., anemia de células falciformes), y la talasemia (p. ej., beta-talasemia). Un método de tratar un paciente diagnosticado de una enfermedad, seleccionado del grupo que consiste de PKD, SCD, y la talasemia, comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto activador de PKR de Fórmula (I). Un método de tratamiento de PKD comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, incluye un compuesto activador de PKR de Fórmula (I). Un método de tratamiento de SCD comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, incluye un compuesto activador de PKR de Fórmula (I). Un método de tratamiento de la talasemia comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, incluye un compuesto activador de PKR de Fórmula (I).

En otras realizaciones, el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) para el tratamiento de un paciente diagnosticado con una condición seleccionada del grupo que consiste en: anemia hereditaria no esferocítica hemolítica, anemia hemolítica (p. ej., anemia hemolítica crónica causada por la deficiencia de la quinasa de fosfoglicerato), esferocitosis hereditaria, eliptocitosis hereditaria, abetalipoproteinemia (o síndrome de Bassen-Kornzweig), hemoglobinuria paroxística nocturna, anemia hemolítica adquirida (p. ej., anemias congénitas (p. ej., enzimopatías)), o anemia de enfermedades crónicas. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es anemia hemolítica hereditaria no esferocítica. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es SCD (p. ej., anemia de células falciformes) o talasemia (p. ej., beta-talasemia). En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es la anemia hemolítica (p. ej., en un paciente diagnosticado con PKD). En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es beta talasemia. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es SCD.

Otro aspecto de la descripción se refiere a la utilización de un compuesto activador de PKR para tratar una enfermedad o trastorno asociado con la modulación de PKR y/o PKM2. La presente descripción también se refiere al uso de un activador de PKR y/o PKM2 para la preparación de un medicamento usado en el tratamiento de una enfermedad o condición, en donde el medicamento comprende un compuesto de Fórmula (I). En otras realizaciones, la presente descripción se refiere al uso de un activador de PKR y/o PKM2 para la preparación de un medicamento usado en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por PKR y/o PKM2, en donde el medicamento comprende un compuesto de Fórmula (I). El método puede comprender administrar a un paciente en necesidad de un tratamiento para enfermedades o trastornos asociados con la modulación de PKR y/o PKM2 una cantidad eficaz de las composiciones y/o compuestos de Fórmula (I). El método puede comprender el uso de un compuesto activador de PKR y/o un compuesto de Fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con la modulación (p. ej., activación) de PKR y/o PKM2.

En otro aspecto, la presente descripción está dirigida a la utilización de un compuesto activador de PKR de tratar una enfermedad o trastorno asociado con la activación de PKR y/o PKM2. El uso puede comprender la administración a un paciente en necesidad de un tratamiento para enfermedades o trastornos asociados con la modulación de PKR y/o PKM2 de una cantidad eficaz de las composiciones y/o compuestos de Fórmula (I). En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo constituido por SCD, anemia de células falciformes, talasemia (p. ej., beta-talasemia), anemia hemolítica no esferocítica hereditaria, anemia hemolítica (p. ej., anemia hemolítica crónica causada por la deficiencia de quinasa de fosfoglicerato), esferocitosis hereditaria, eliptocitosis hereditaria, abetalipoproteinemia (o síndrome de Bassen-Kornzweig), hemoglobinuria paroxística nocturna, anemia hemolítica adquirida (p. ej., anemias congénitas (p. ej., enzimopatías)), o anemia de las enfermedades crónicas.

En otro aspecto, la presente descripción está dirigida a un método de activación de PKR y/o PKM2. El método implica administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

En otro aspecto, la presente descripción está dirigida a un método para aumentar el tiempo de vida de las células rojas de la sangre en un paciente o ex vivo usando una cantidad eficaz de un compuesto activador de PKR,

tal como un compuesto de Fórmula (I), o para el uso de un compuesto activador de PKR, tal como un compuesto de Fórmula (I), en la preparación de un medicamento o una composición (p. ej., reactivo) para aumentar el tiempo de vida de las células rojas de la sangre en un paciente o ex vivo usando una cantidad eficaz de un compuesto activador de PKR, tal como el compuesto de Fórmula (I).

5 En otro aspecto, la presente descripción está dirigida a un método para regular los niveles de 2,3-difosfoglicerato en sangre en un paciente o ex vivo usando una cantidad eficaz de un compuesto activador de PKR, tal como un compuesto de Fórmula (I), o para el uso de un compuesto activador de PKR, tal como un compuesto de Fórmula (I), en la preparación de un medicamento o una composición (p. ej., reactivo) para la regulación de los niveles de 2,3-difosfoglicerato en sangre en un paciente o ex vivo.

10 En otro aspecto, la presente descripción está dirigida a un método de regulación de los niveles de ATP en la sangre en un paciente o ex vivo usando una cantidad eficaz de un compuesto activador de PKR, tal como un compuesto de Fórmula (I), o para el uso de un compuesto activador de PKR, tal como un compuesto de fórmula (I), en la preparación de un medicamento o una composición (p. ej., reactivo) para la regulación de los niveles de ATP en sangre en un paciente o ex vivo.

15 En otro aspecto, la presente descripción se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la disminución de la actividad de PKR y/o PKM2 en un sujeto en necesidad del mismo, comprendiendo el método administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste de PKD, SCD, anemia de células falciformes, talasemia (p. ej., beta-talasemia), anemia hemolítica no esferocítica hereditaria, anemia hemolítica (p. ej., anemia hemolítica crónica causada por deficiencia de quinasa de fosfoglicerato), esferocitosis hereditaria, eliptocitosis hereditaria, abetalipoproteinemia (o síndrome de Bassen-Kornzweig), hemoglobinuria paroxística nocturna, anemia hemolítica adquirida (p. ej., anemias congénitas (p. ej., enzimopatías)), o anemia de las enfermedades crónicas.

20 En otra realización, la presente descripción se refiere a un compuesto de Fórmula (I) o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente descripción y un vehículo farmacéuticamente aceptable usado para el tratamiento de SCD, anemia de células falciformes, talasemia (p. ej., beta-talasemia), anemia hemolítica no esferocítica hereditaria, anemia hemolítica (p. ej., anemia hemolítica crónica causada por la deficiencia de quinasa de fosfoglicerato), esferocitosis hereditaria, eliptocitosis hereditaria, abetalipoproteinemia (o síndrome de Bassen-Kornzweig), hemoglobinuria nocturna paroxística, anemia hemolítica adquirida (p. ej., anemias congénitas (p. ej., enzimopatías)), o anemia de las enfermedades crónicas.

25 Otro aspecto de la descripción está dirigida a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 En otro aspecto, la presente descripción se refiere a un método de tratamiento de cáncer. El método comprende administrar a un paciente en necesidad de un tratamiento para el cáncer de una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 En otro aspecto, la presente descripción se refiere a un método para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o afección mediada por PKR y/o PKM2, en donde el medicamento comprende un compuesto de Fórmula (I). Las composiciones se pueden preparar de acuerdo con métodos de mezcla, granulación o recubrimiento convencionales, respectivamente, y las presentes composiciones farmacéuticas pueden contener desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 99%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 90%, o de aproximadamente 1% a aproximadamente 20% del compuesto descrito en peso o volumen.

40 El vehículo farmacéutico aceptable puede incluir, además, un excipiente, diluyente o agente tensioactivo. Composiciones farmacéuticas ilustrativas son las tabletas y cápsulas de gelatina que comprenden un compuesto de la divulgación y el portador farmacéuticamente aceptable, tales como a) un diluyente, por ejemplo, agua purificada, aceites de triglicéridos, tales como aceite vegetal hidrogenado o parcialmente hidrogenado, o mezclas del mismo, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de cártamo, aceites de pescado, tales como EPA o DHA, o sus ésteres o triglicéridos o mezclas de los mismos, ácidos grasos omega-3 grasos o derivados de los mismos, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, sodio, sacarina, glucosa y/o glicina; b) un lubricante, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o de calcio, oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y/o polietilenglicol; para comprimidos también; c) un aglutinante, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, carbonato de magnesio, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto o sodio alginato, ceras y/o polivinilpirrolidona, si se desea; d) un desintegrante, por ejemplo, almidones, agar, metilcelulosa, bentonita, goma de xantano, ácido algíico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; e) absorbente, colorante, saborizante y edulcorante; f) un emulsionante o un agente dispersante, tal como Tween 80, Labrasol, HPMC, DOSS, caproil 909, Labrafac, Labrafil, peceol, transcutoil, capmul MCM, Capmul PG-12, Captex 355, gelucire, vitamina E TGPS u otro

emulsionante aceptable; y/o g) un agente que mejora la absorción del compuesto tal como ciclodextrina, hidroxipropil-ciclodextrina, PEG400, PEG200.

Administración inyectable parental se utiliza generalmente para la administración subcutánea, intramuscular o inyecciones intravenosas e infusiones. Los inyectables pueden prepararse en formas convencionales, como soluciones o suspensiones líquidas o formas sólidas adecuadas para disolución en líquido antes de la inyección. Líquidos, particularmente inyectables, composiciones pueden, por ejemplo, prepararse por disolución, dispersión, etc. Por ejemplo, el compuesto descrito se disuelve en o se mezcla con un disolvente farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol y etanol, para formar de este modo una solución isotónica o suspensión inyectable. Las proteínas tales como la albúmina, las partículas de quilomicrosomas, o proteínas del suero se pueden utilizar para solubilizar los compuestos descritos. Los compuestos descritos también pueden administrarse en forma de sistemas de liberación de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, que contienen colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas. En algunas realizaciones, una película de componentes lipídicos se hidrata con una solución acuosa de fármaco a una capa de forma de lípidos encapsula la droga, como se describe en la patente de los Estados Unidos. Nº 5,262,564. Los compuestos descritos también se pueden formular como un supositorio que se puede preparar a partir de emulsiones o suspensiones grasas; usando polialquilenglicoles tales como propilenglicol, como vehículo.

Compuestos descritos también se pueden administrar mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan los compuestos descritos. Los compuestos descritos también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos de fármacos dirigibles. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidafenol, polihidroxietiloaspanamidafenol, o polietilenoóxido-polilisina sustituida con residuos de palmitoilo. Es más, los compuestos descritos se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, caprolactona de poliepsilon, ácido polihidroxi butírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles. En una realización, los compuestos descritos no están unidos covalentemente a un polímero, por ejemplo, un polímero de ácido policarboxílico, o un poliacrilato.

La administración de los compuestos dados a conocer se puede lograr a través de cualquier modo de administración para agentes terapéuticos. Estos modos incluyen administración sistémica o local, tales como modos de administración oral, nasal, parenteral, transdérmica, subcutánea, vaginal, bucal, rectal o tópica.

Dependiendo del modo de administración pretendido, las composiciones descritas pueden estar en forma de dosificación sólida, semi-sólida o líquida, tales como, por ejemplo, inyectables, comprimidos, supositorios, píldoras, cápsulas de liberación prolongada, elixires, tinturas, emulsiones, jarabes, polvos, líquidos y suspensiones, a veces en dosificaciones unitarias y consistentes con las prácticas farmacéuticas convencionales. Asimismo, también se pueden administrar en forma intravenosa (tanto en bolo como infusión), intraperitoneal, forma subcutánea o intramuscular, y todas las formas bien conocidas por los expertos en las técnicas farmacéuticas.

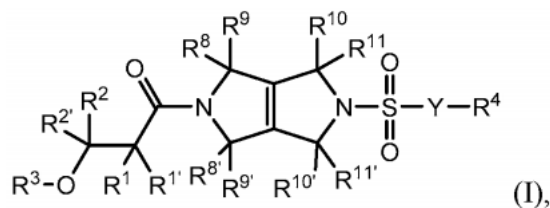
Los compuestos de la presente divulgación se pueden administrar en cantidades eficaces para tratar una enfermedad o trastorno en sujetos. El régimen de dosificación utilizando el compuesto descrito se selecciona de acuerdo con una variedad de factores que incluyen tipo, especie, edad, peso, sexo y estado médico del paciente; la gravedad de la afección a tratar; la vía de administración; la función renal o hepática del paciente; y el compuesto descrito particular empleado. Un médico o veterinario de experiencia ordinaria en la técnica puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz del fármaco requerida para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la condición.

Las cantidades de dosificación eficaces de los compuestos dados a conocer, cuando se usan para los efectos indicados, intervalo de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5000 mg del compuesto descrito como sea necesario para tratar la condición. Las composiciones para el uso in vivo o in vitro pueden contener aproximadamente 0,5, 5, 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1000, 1250, 2500, 3500, o 5000 mg del compuesto descrito, o, en un intervalo de una cantidad a otra cantidad en la lista de dosis. En una realización, las composiciones están en la forma de un comprimido que puede anotarse.

Las siguientes realizaciones numeradas, mientras que no limitantes, son ejemplares de ciertos aspectos de la presente descripción:

1. Un compuesto de la Fórmula I:

5



10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en donde:

15

Y es un enlace, $-(CR^5R^{5'})_T$, $-NR^5(CR^5R^{5'})_T$, o $-O$;

cada R^1 , $R^{1'}$, R^2 y $R^{2'}$ es independientemente $-H$, $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-(C_2-C_6)$ alqueno, $-(C_2-C_6)$ alquino, $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo, $-(C_4-C_8)$ cicloalqueno, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halógeno, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)R^5$, $-C(O)R^5$, o $-C(O)OR^5$, En el que cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más subconstituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, halógeno, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)R^5$, $-C(O)R^5Y$ $-C(O)OR^5$;

20

o R^1 y $R^{1'}$ o R^2 y $R^{2'}$, junto con el átomo al que están unidos, pueden combinarse para formar anillo $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo, heterociclo, (C_5-C_8) espirociclo o espiroheterociclo de 5 a 8 miembros;

o R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que están unidos, pueden combinarse para formar un grupo $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo o un heterociclo de 3 a 8 miembros;

25

R^3 es independientemente $-H$, $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-(C_2-C_6)$ alqueno, $-(C_2-C_6)$ alquino, $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo, $-(C_4-C_8)$ cicloalqueno, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-C(O)R^5$, o $-C(O)OR^5$, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, halógeno, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)R^5$, $-C(O)R^5Y$ $-C(O)OR^5$;

30

o R^2 y R^3 , junto con los átomos a los que están unidos, pueden combinarse para formar un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros;

o R^1 y R^3 , junto con los átomos a los que están unidos, pueden combinarse para formar un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros, opcionalmente condensado con un anillo de arilo o heteroarilo;

35

R^4 es $-H$, $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-(C_2-C_6)$ alqueno, $-(C_2-C_6)$ alquino, $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo, $-(C_4-C_8)$ cicloalqueno, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halógeno, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)R^5$, $-C(O)R^5$, o $-C(O)OR^5$, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, halógeno, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)R^5$, $-C(O)R^5Y$ $-C(O)OR^5$

40

cada R^5 y $R^{5'}$ es independientemente, en cada ocasión, $-H$, $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-(C_2-C_6)$ alqueno, $-(C_2-C_6)$ alquino, $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo, $-(C_4-C_8)$ cicloalqueno, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halógeno, $-CN$, $-OR^6$, $-SR^6$, $-NO_2$, $-NR^6R^{6'}$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)_2NR^6R^{6'}$, $-S(O)R^6$, $-S(O)NR^6R^{6'}$, $-NR^6S(O)_2R^6$, $-NR^6S(O)R^6$, $-C(O)R^6$, o $-C(O)OR^6$, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más subconstituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, halógeno, $-CN$, $-R^6$, $-OR^6$, $-SR^6$, $-NO_2$, $-NR^6R^{6'}$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)_2NR^6R^{6'}$, $-S(O)R^6$, $-S(O)NR^6R^{6'}$, $-NR^6S(O)_2R^6$, $-NR^6S(O)R^6$, $-C(O)R^6$ y $-C(O)OR^6$;

45

o dos R^5 en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de arilo opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ; o dos R^5 en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ; o dos R^5 en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo (C_3-C_8) cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ;

50

o dos R^5 en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ; o dos $R^{5'}$ en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de arilo opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ; o dos $R^{5'}$ en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ; o dos $R^{5'}$ en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo (C_3-C_8) cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ; o dos $R^{5'}$ en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ;

60

cada R^6 y $R^{6'}$ es independientemente, en cada ocasión, $-H$, $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-(C_2-C_6)$ alqueno, $-(C_2-C_6)$ alquino, $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo, $-(C_4-C_8)$ cicloalqueno, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halógeno, $-CN$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NO_2$, $-NR^7R^{7'}$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^7R^{7'}$, $-S(O)R^7$, $-S(O)NR^7R^{7'}$, $-NR^7S(O)_2R^7$, $-NR^7S(O)R^7$, $-C(O)R^7$, o $-C(O)OR^7$, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más subconstituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, halógeno, $-CN$, $-R^7$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NO_2$, $-NR^7R^{7'}$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^7R^{7'}$, $-S(O)R^7$, $-S(O)NR^7R^{7'}$, $-NR^7S(O)_2R^7$, $-NR^7S(O)R^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^7$;

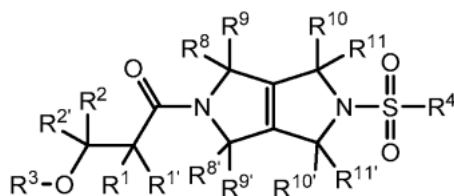
65

S(O)NR⁷R^{7'}, -NR⁷S(O)₂R^{7'}, -NR⁷S(O)R^{7'}, -C(O)R⁷Y -C(O)OR^{7'};
 cada R⁷ y R^{7'} es independientemente, en cada ocasión, -H, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alqueno, -(C₂-C₆)alquino, -(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₄-C₈)cicloalqueno, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, -S(O)₂H, -S(O)₂NH₂, -S(O)H, -S(O)NH₂, -NHS(O)₂H, -NHS(O)H, -C(O)H, o -C(O)OH, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado del grupo que consiste en oxo, halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, -S(O)₂H, -S(O)₂NH₂, -S(O)H, -S(O)NH₂, -NHS(O)₂H, -NHS(O)H, -C(O)H, y -C(O)OH;

cada R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'}, R¹⁰, R^{10'}, R¹¹ y R^{11'} es independientemente, en cada ocasión, -H, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alqueno, -(C₂-C₆)alquino, -(C₃-C₈)cicloalquilo, o-(C₄-C₈)cicloalqueno, donde cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo y cicloalqueno, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, halógeno, -CN, -R⁷, -OR⁷, -SR⁷, -NO₂, -NR⁷R^{7'}, -S(O)₂R⁷, -S(O)₂NR⁷R^{7'}, -S(O)R⁷, -S(O)NR⁷R^{7'}, -NR⁷S(O)₂R^{7'}, -NR⁷S(O)R^{7'}, -C(O)R⁷Y -C(O)OR^{7'};

y
 t es 0, 1, 2, o 3.

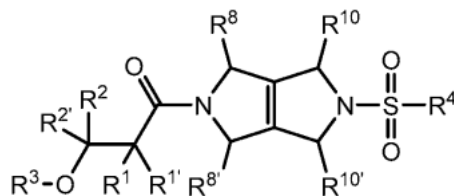
2. El compuesto de la realización 1, que tiene la Fórmula (Ia):



(Ia);

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

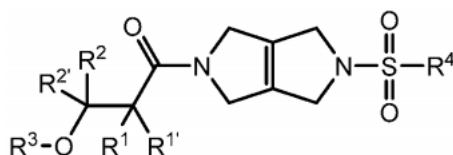
3. El compuesto de la realización 1 o 2, que tiene la Fórmula (Ib):



(Ib);

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

4. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-3, que tiene la Fórmula (Ic):



(Ic);

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-4, en el que R¹ y R^{1'} son cada uno independientemente hidrógeno, -(C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, o en el que R¹ y R^{1'}, tomado junto con los átomos a los que están unidos, forman un grupo opcionalmente sustituido -(C₃-C₄)cicloalquilo.

6. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-5, en el que R² y R^{2'} son cada uno independientemente hidrógeno o -(C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido.

7. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-6, en el que R³ es hidrógeno o -(C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido.

8. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-7, en el que R³ es hidrógeno.

9. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-4, en el que R^3 y uno de R^1 o $R^{1'}$, tomados juntos con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido.

10. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-4, en el que R^1 y $R^{1'}$ son cada uno independientemente hidrógeno o fenilo o piridilo opcionalmente sustituido; R^2 y $R^{2'}$ son cada uno independientemente hidrógeno; y R^3 es hidrógeno o $-(C_1-C_6)$ alquilo opcionalmente sustituido.

11. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-4, en el que R^1 y $R^{1'}$ son cada uno independientemente hidrógeno o fenilo o piridilo opcionalmente sustituido; R^2 y $R^{2'}$ son cada uno independientemente hidrógeno; y R^3 es hidrogeno.

12. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-4, en el que R^4 es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo.

13. El compuesto de la realización 12, en el que el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, halógeno, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)NR^5R^5$ y $-C(O)R^5$.

14. El compuesto de la realización 12, en el que dos R^5 en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de arilo opcionalmente sustituido con uno o más R^6 .

15. El compuesto de la realización 12, en el que dos R^5 en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R^6 .

16. El compuesto de la realización 12, en el que dos R^5 en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo (C_3-C_8) cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R^6 .

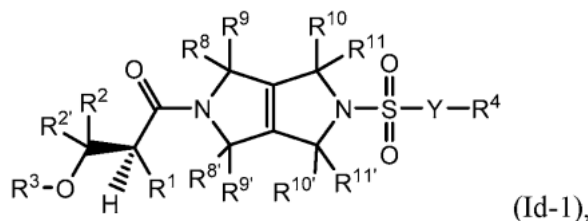
17. El compuesto de la realización 12, en el que dos R^5 en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R^6 .

18. El compuesto de la realización 1, donde Y es $-CR^5R^{5'}$.

19. el compuesto de la realización 1, en el que Y es $-NR^5(CR^5R^{5'})_t$.

20. el compuesto de la realización 1, en el que Y es $-O$.

21. Un compuesto de la fórmula (Id-1):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Y es un enlace, $-(CR^5R^{5'})_t$, $-NR^5(CR^5R^{5'})_t$, o $-O$;

R^1 es $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-(C_2-C_6)$ alquenilo, $-(C_2-C_6)$ alquinilo, $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo, $-(C_4-C_8)$ cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halógeno, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^5$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^5$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)R^5$, $-C(O)R^5$, o $-C(O)OR^5$, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, halógeno, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^5$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^5$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)R^5$, $-C(O)R^5$ y $-C(O)OR^5$;

cada R^2 y $R^{2'}$ es independientemente $-H$, $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-(C_2-C_6)$ alquenilo, $-(C_2-C_6)$ alquinilo, $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo, $-(C_4-C_8)$ cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halógeno, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^5$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^5$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)R^5$, $-C(O)R^5$, o $-C(O)OR^5$, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, halógeno, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^5$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^5$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)R^5$, $-C(O)R^5$ y $-C(O)OR^5$; o R^2 y $R^{2'}$, junto con el átomo al que están unidos, pueden combinarse para formar un anillo $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo, heterociclo, (C_5-C_8) espirociclo o espiroheterociclo de 5 a 8 miembros;

o R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que están unidos, pueden combinarse para formar un grupo $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo o un heterociclo de 3 a 8 miembros;

R^3 es independientemente $-H$, $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-(C_2-C_6)$ alquenilo, $-(C_2-C_6)$ alquinilo, $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo, $-(C_4-C_8)$ cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^5$, $-C(O)R^5$, o $-C(O)OR^5$, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, halógeno, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^5$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^5$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)R^5$, $-C(O)R^5$ y $-C(O)OR^5$;

o R^2 y R^3 , junto con los átomos a los que están unidos, pueden combinarse para formar un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros;

o R¹ y R³, junto con los átomos a los que están unidos, pueden combinarse para formar un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros, opcionalmente condensado con un anillo de arilo o heteroarilo;

R⁴ es -H, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alquenoilo, -(C₂-C₆)alquinilo, -(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₄-C₈)cicloalquenoilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halógeno, -CN, -OR⁵, -SR⁵, -NO₂, -NR⁵R^{5'}, -S(O)₂R⁵, -S(O)₂NR⁵R^{5'}, -S(O)R⁵, -S(O)NR⁵R^{5'}, -NR⁵(O)₂R^{5'}, -NR⁵S(O)R^{5'}, -C(O)R⁵, o -C(O)OR⁵, en el que cada alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, halógeno, -CN, -R⁵, -OR⁵, -SR⁵, -NO₂, -NR⁵R^{5'}, -S(O)₂R⁵, -S(O)₂NR⁵R^{5'}, -S(O)R⁵, -S(O)NR⁵R^{5'}, -NR⁵S(O)₂R^{5'}, -NR⁵S(O)R^{5'}, -C(O)R⁵ y -C(O)OR⁵;

cada R⁵ y R^{5'} es independientemente, en cada ocasión, -H, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alquenoilo, -(C₂-C₆)alquinilo, -(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₄-C₈)cicloalquenoilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halógeno, -CN, -OR⁶, -SR⁶, -NO₂, -NR⁶R^{6'}, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NR⁶R^{6'}, -S(O)R⁶, -S(O)NR⁶R^{6'}, -NR⁶S(O)₂R^{6'}, -NR⁶S(O)R^{6'}, -C(O)R⁶, o -C(O)OR⁶, en el que cada alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, halógeno, -CN, -R⁶, -OR⁶, -SR⁶, -NO₂, -NR⁶R^{6'}, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NR⁶R^{6'}, -S(O)R⁶, -S(O)NR⁶R^{6'}, -NR⁶S(O)₂R^{6'}, -NR⁶S(O)R^{6'}, -C(O)R⁶ y -C(O)OR⁶;

o dos R⁵ en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de arilo opcionalmente sustituido con uno o más R⁶; o dos R⁵ en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R⁶; o dos R⁵ en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo (C₃-C₈)cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R⁶; o dos R⁵ en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

o dos R^{5'} en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de arilo opcionalmente sustituido con uno o más R⁶; o dos R^{5'} en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R⁶; o dos R^{5'} en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo (C₃-C₈)cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R⁶; o dos R^{5'} en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

cada R⁶ y R^{6'} es independientemente, en cada ocasión, -H, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alquenoilo, -(C₂-C₆)alquinilo, -(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₄-C₈)cicloalquenoilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halógeno, -CN, -OR⁷, -SR⁷, -NO₂, -NR⁷R^{7'}, -S(O)₂R⁷, -S(O)₂NR⁷R^{7'}, -S(O)R⁷, -S(O)NR⁷R^{7'}, -NR⁷S(O)₂R^{7'}, -NR⁷S(O)R^{7'}, -C(O)R⁷, o -C(O)OR⁷, En el que cada alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, halógeno, -CN, -R⁷, -OR⁷, -SR⁷, -NO₂, -NR⁷R^{7'}, -S(O)₂R⁷, -S(O)₂NR⁷R^{7'}, -S(O)R⁷, -S(O)NR⁷R^{7'}, -NR⁷S(O)₂R^{7'}, -NR⁷S(O)R^{7'}, -C(O)R⁷ y -C(O)OR⁷;

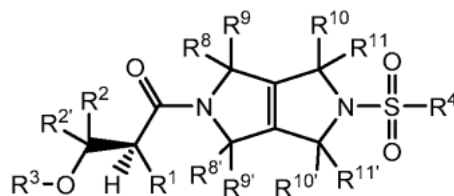
cada R⁷ y R^{7'} es independientemente, en cada ocasión, -H, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alquenoilo, -(C₂-C₆)alquinilo, -(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₄-C₈)cicloalquenoilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, -S(O)₂H, -S(O)₂NH₂, -S(O)H, -S(O)NH₂, -NHS(O)₂H, -NHS(O)H, -C(O)H, o -C(O)OH, en el que cada alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado del grupo que consiste en oxo, halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, -S(O)₂H, -S(O)₂NH₂, -S(O)H, -S(O)NH₂, -NHS(O)₂H, -NHS(O)H, -C(O)H, y -C(O)OH;

cada R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'}, R¹⁰, R^{10'}, R¹¹ y R^{11'} es independientemente, en cada ocasión, -H, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alquenoilo, -(C₂-C₆)alquinilo, -(C₃-C₈)cicloalquilo, o -(C₄-C₈)cicloalquenoilo, donde cada alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenoilo, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, halógeno, -CN, -R⁷, -OR⁷, -SR⁷, -NO₂, -NR⁷R^{7'}, -S(O)₂R⁷, -S(O)₂NR⁷R^{7'}, -S(O)R⁷, -S(O)NR⁷R^{7'}, -NR⁷S(O)₂R^{7'}, -NR⁷S(O)R^{7'}, -C(O)R⁷ y -C(O)OR⁷;

y

t es 0, 1, 2, o 3.

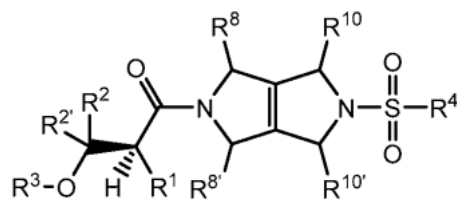
22. El compuesto de la realización 21, que tiene la Fórmula (Ia-1):



(Ia-1);

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

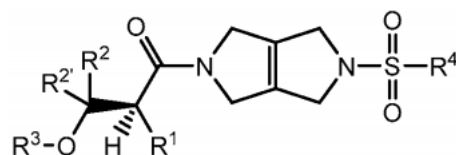
23. El compuesto de las realizaciones 21 ó 22, que tiene la Fórmula (Ib-1):



(Ib-1);

o una sal farmacéuticamente aceptable.

24. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 21-23, que tiene la Fórmula (Ic-1):



(Ic-1);

o una farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 21-24, en el que R¹ es -(C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido.

26. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 21-25, en el que R² y R^{2'} son cada uno independientemente hidrógeno o -(C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido.

27. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 21-26, en el que R³ es hidrógeno o -(C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido.

28. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 21-27, en el que R³ es hidrógeno.

29. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 21-24, en el que R³ y R¹ tomados juntos con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido.

30. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 21-24, en el que R¹ fenilo o piridilo está sustituido opcionalmente; R² y R^{2'} son cada uno independientemente hidrógeno; y R³ es hidrógeno o -(C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido.

31. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 21-24, en el que R¹ fenilo o piridilo está sustituido opcionalmente; R² y R^{2'} son cada uno independientemente hidrógeno; y R³ es hidrógeno.

32. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 21-31, en el que R⁴ es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo.

33. El compuesto de la realización 32, en el que el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, halógeno, -CN, -R⁵, -OR⁵, -S(O)₂NR⁵R^{5'}, -S(O)NR⁵R^{5'} y -C(O)R⁵.

34. El compuesto de la realización 32, en el que dos R⁵ en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de arilo opcionalmente sustituido con uno o más R⁶.

35. El compuesto de la realización 32, en el que dos R⁵ en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R⁶.

36. El compuesto de la realización 32, en el que dos R⁵ en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo (C₃-C₈)cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R⁶.

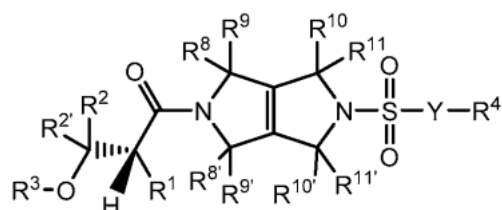
37. El compuesto de la realización 32, en el que dos R⁵ en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R⁶.

38. El compuesto de la realización 21, en donde Y es -CR⁵R^{5'}-.

39. El compuesto de la realización 21, en donde Y es -NR⁵(CR⁵R^{5'})-.

40. El compuesto de la realización 21, en el que Y es -O-.

41. Un compuesto de la fórmula (Id-2):



(Id-2),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en donde:

Y es un enlace, $-(CR^5R^{5'})_t-$, $-NR^5(CR^5R^{5'})_t-$, o $-O-$;

R¹ es $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-(C_2-C_6)$ alquenilo, $-(C_2-C_6)$ alquinilo, $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo, $-(C_4-C_8)$ cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halógeno, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5S(O)_2R^{5'}$, $-NR^5S(O)R^{5'}$, $-C(O)R^5$, $O-C(O)OR^5$, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, halógeno, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5S(O)_2R^{5'}$, $-NR^5S(O)R^{5'}$, $-C(O)R^5$ y $-C(O)OR^5$;

cada R² y R^{2'} es independientemente $-H$, $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-(C_2-C_6)$ alquenilo, $-(C_2-C_6)$ alquinilo, $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo, $-(C_4-C_8)$ cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halógeno, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5S(O)_2R^{5'}$, $-NR^5S(O)R^{5'}$, $-C(O)R^5$, o $-C(O)OR^5$, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, halógeno, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5S(O)_2R^{5'}$, $-NR^5S(O)R^{5'}$, $-C(O)R^5$ y $-C(O)OR^5$; o R² y R^{2'}, junto con el átomo al que están unidos, pueden combinarse para formar un anillo de $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo, heterociclo, (C_5-C_8) espirociclo o espiroheterociclo de 5 a 8 miembros;

o R¹ y R², junto con los átomos a los que están unidos, pueden combinarse para formar un grupo $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo o un heterociclo de 3 a 8 miembros;

R³ es independientemente $-H$, $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-(C_2-C_6)$ alquenilo, $-(C_2-C_6)$ alquinilo, $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo, $-(C_4-C_8)$ cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-C(O)R^5$, o $-C(O)OR^5$, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, halógeno, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5S(O)_2R^{5'}$, $-NR^5S(O)R^{5'}$ o R² y R³, junto con los átomos a los que están unidos, pueden combinarse para formar un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros;

o R¹ y R³, junto con los átomos a los que están unidos, pueden combinarse para formar un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros, opcionalmente condensado con un anillo de arilo o heteroarilo;

R⁴ es $-H$, $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-(C_2-C_6)$ alquenilo, $-(C_2-C_6)$ alquinilo, $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo, $-(C_4-C_8)$ cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halógeno, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5S(O)_2R^{5'}$, $-NR^5S(O)R^{5'}$, $-C(O)R^5$, o $-C(O)OR^5$, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, halógeno, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5S(O)_2R^{5'}$, $-NR^5S(O)R^{5'}$, $-C(O)R^5$ y $-C(O)OR^5$;

cada R⁵ y R^{5'} es independientemente, en cada ocasión, $-H$, $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-(C_2-C_6)$ alquenilo, $-(C_2-C_6)$ alquinilo, $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo, $-(C_4-C_8)$ cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halógeno, $-CN$, $-OR^6$, $-SR^6$, $-NO_2$, $-NR^6R^{6'}$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)_2NR^6R^{6'}$, $-S(O)R^6$, $-S(O)NR^6R^{6'}$, $-NR^6S(O)_2R^{6'}$, $-NR^6S(O)R^{6'}$, $-C(O)R^6$, o $-C(O)OR^6$, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, halógeno, $-CN$, $-R^6$, $-OR^6$, $-SR^6$, $-NO_2$, $-NR^6R^{6'}$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)_2NR^6R^{6'}$, $-S(O)R^6$, $-S(O)NR^6R^{6'}$, $-NR^6S(O)_2R^{6'}$, $-NR^6S(O)R^{6'}$, $-C(O)R^6$ y $-C(O)OR^6$;

o dos R⁵ en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de arilo opcionalmente sustituido con uno o más R⁶; o dos R⁵ en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R⁶; o dos R⁵ en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo (C_3-C_8) cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R⁶; o dos R⁵ en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

o dos R⁵ en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de arilo opcionalmente sustituido con uno o más R⁶; o dos R⁵ en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R⁶; o dos R⁵ en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo (C_3-C_8) cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R⁶; o dos R⁵ en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

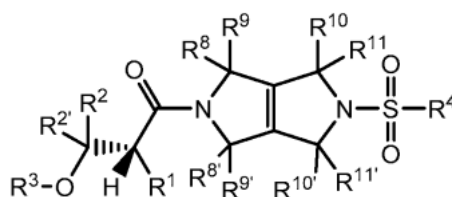
cada R⁶ y R^{6'} es independientemente, en cada ocasión, $-H$, $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-(C_2-C_6)$ alquenilo, $-(C_2-C_6)$ alquinilo, $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo, $-(C_4-C_8)$ cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halógeno, $-CN$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NO_2$, $-NR^7R^{7'}$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^7R^{7'}$, $-S(O)R^7$, $-S(O)NR^7R^{7'}$, $-NR^7S(O)_2R^{7'}$, $-NR^7S(O)R^{7'}$, $-C(O)R^7$, o $-C(O)OR^7$, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, halógeno, $-CN$, $-R^7$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NO_2$, $-NR^7R^{7'}$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^7R^{7'}$, $-S(O)R^7$, $-S(O)NR^7R^{7'}$, $-NR^7S(O)_2R^{7'}$, $-NR^7S(O)R^{7'}$, $-C(O)R^7$ y $-C(O)OR^7$;

cada R⁷ y R^{7'} es independientemente, en cada ocasión, $-H$, $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-(C_2-C_6)$ alquenilo, $-(C_2-C_6)$ alquinilo, $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo, $-(C_4-C_8)$ cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halógeno, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-S(O)_2H$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)H$, $-S(O)NH_2$, $-NHS(O)_2H$, o $-NHS(O)H$, $-C(O)H$, o $-C(O)OH$, en

el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, -S(O)₂H, -S(O)₂NH₂, -S(O)H, -S(O)NH₂, -NHS(O)₂H, -NHS(O)H, -C(O)H, y -C(O)OH;

cada R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'}, R¹⁰, R^{10'}, R¹¹, y R^{11'} es independientemente, en cada aparición, -H, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alquenilo, -(C₂-C₆)alquinilo, -(C₃-C₈)cicloalquilo, o -(C₄-C₈)cicloalquenilo, donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, halógeno, -CN, -R⁷, -OR⁷, -SR⁷, -NO₂, -NR⁷R^{7'}, -S(O)₂R⁷, -S(O)₂NR⁷R^{7'}, -S(O)R⁷, -S(O)NR⁷R^{7'}, -NR⁷S(O)₂R^{7'}, -NR⁷S(O)R^{7'}, -C(O)R⁷ y -C(O)OR⁷; y t es 0, 1, 2, o 3.

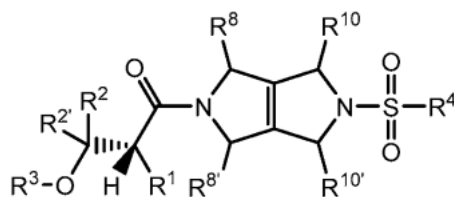
42. El compuesto de la realización 41, que tiene la Fórmula (Ia-2):



(Ia-2);

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

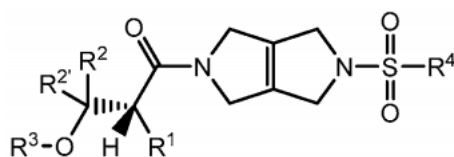
43. El compuesto de la realización 41 o 42, que tiene la Fórmula (Ib-2):



(Ib-2);

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

44. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 41-43, que tiene la Fórmula (Ic-2):



(Ic-2);

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

45. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 41-44, en el que R¹ es -(C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido.

46. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 41-45, en el que R² y R^{2'} son cada uno independientemente hidrógeno o -(C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido.

47. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 41-46, en el que R³ es hidrógeno o -(C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido.

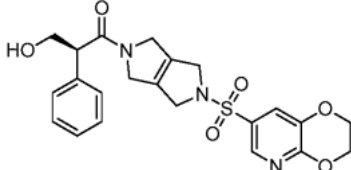
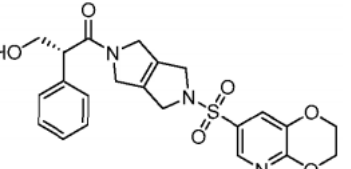
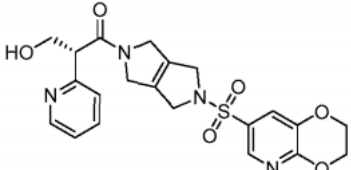
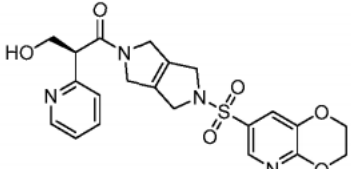
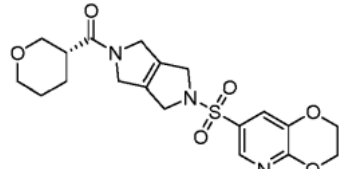
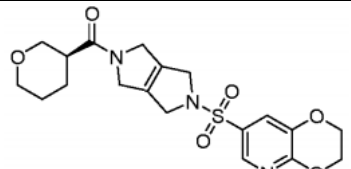
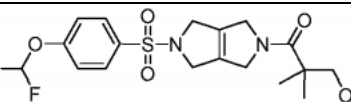
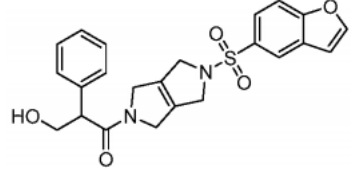
48. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 41-47, en el que R³ es hidrógeno.

49. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 41-44, en el que R³ y R¹ tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido.

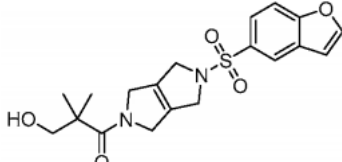
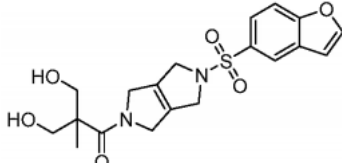
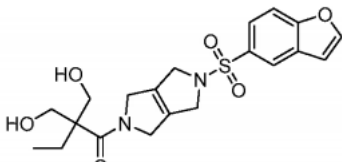
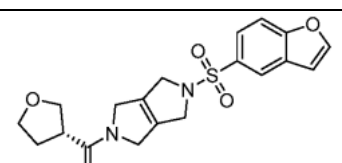
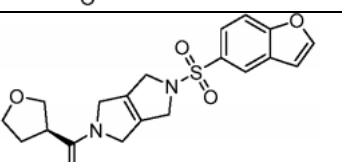
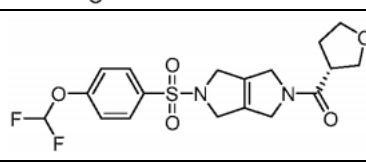
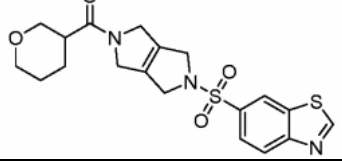
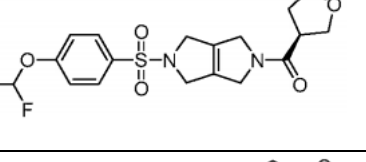
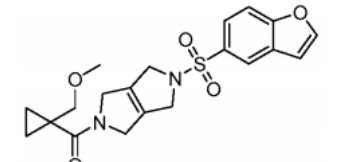
50. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 41-44, en el que R¹ fenilo o piridilo está sustituido opcionalmente; R² y R^{2'} son cada uno independientemente hidrógeno; y R³ es hidrógeno o -(C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido.

51. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 41-44, en el que R¹ fenilo o piridilo opcionalmente sustituido; R² y R^{2'} son cada uno independientemente hidrógeno; y R³ es hidrógeno.

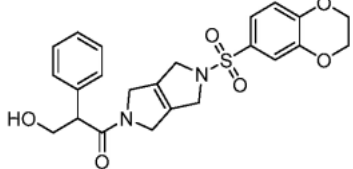
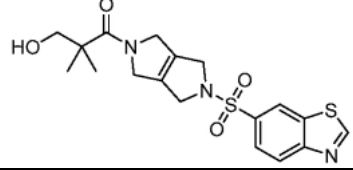
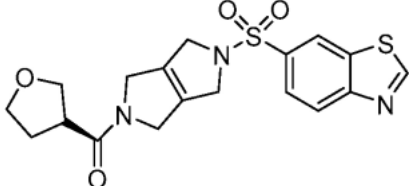
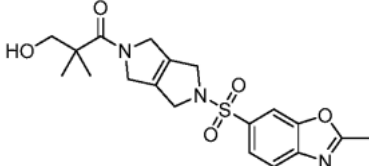
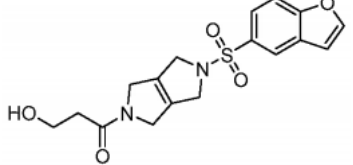
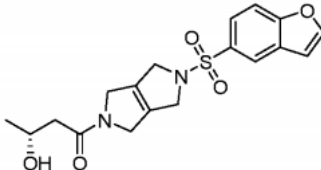
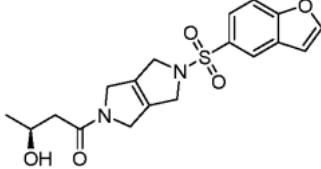
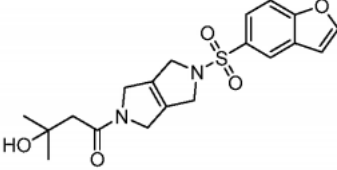
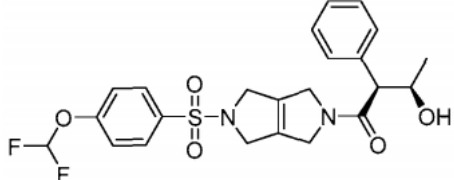
52. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 41-51, en el que R⁴ es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido.
53. El compuesto de la realización 52, en el que el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, halógeno, -CN, -R⁵, -OR⁵, -S(O)₂NR⁵R^{5'}, -S(O)NR⁵R^{5'} y -C(O)R⁵.
54. El compuesto de la realización 52, en el que dos R⁵ en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de arilo opcionalmente sustituido con uno o más R⁶.
55. El compuesto de la realización 52, en el que dos R⁵ en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R⁶.
- 10 56. El compuesto de la realización 52, en el que dos R⁵ en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo (C₃-C₈)cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R⁶.
57. El compuesto de la realización 52, en el que dos R⁵ en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R⁶.
58. El compuesto de la realización 41, en donde Y es -CR⁵R^{5'}-.
- 15 59. El compuesto de la realización 41, en donde Y es -NR⁵(CR⁵R^{5'})_l-.
60. El compuesto de la realización 41, en el que Y es -O-.
61. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

Ejemplo	Estructura	Nombre
1		(S)-1-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenil-propan-1-ona
2		(R)-1-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenil-propan-1-ona
3		(R)-1-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)propan-1-ona
4		(S)-1-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)propan-1-ona
5		(R)-5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanona
6		(S)-5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanona
7		1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-ona
8		1-(5-(benzofurano-5-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenil-propan-1-ona

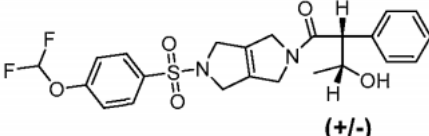
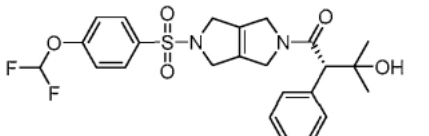
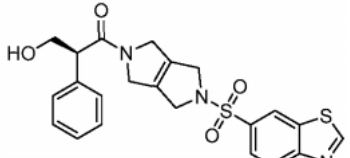
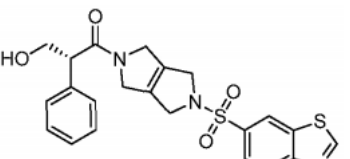
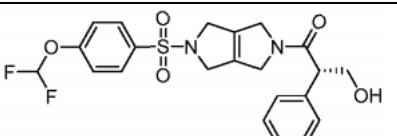
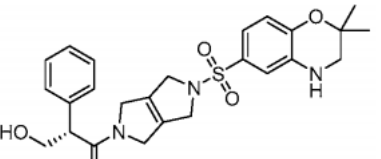
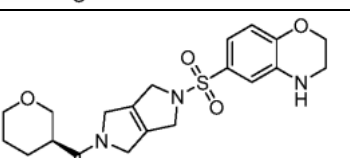
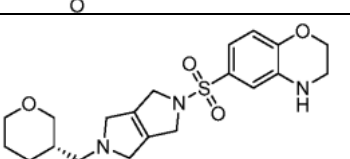
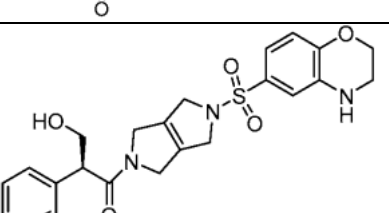
(continúa)

Ejemplo	Estructura	Nombre
9		1-(5-(benzofurano-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-ona
10		1-(5-(benzofurano-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilopropan-1-ona
11		1-(5-(benzofurano-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-2,2-bis(hidroximetil)butan-1-ona
12		(R)-5-(5-(benzofurano-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanona
13		(S)-5-(5-(benzofurano-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanona
14		(R)-5-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(tetrahidrofuran-3-ilo)metanona
15		5-(5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanona
16		(S)-5-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(tetrahidrofuran-3-ilo)metanona
17		5-(5-(benzofurano-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(1-(metoximetil)ciclopropil)metanona

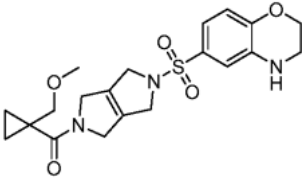
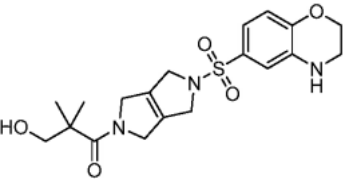
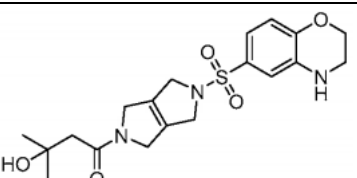
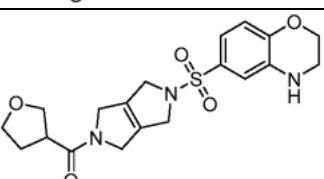
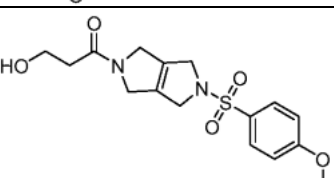
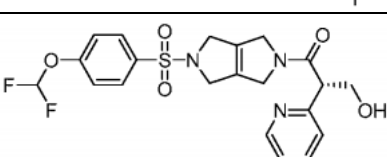
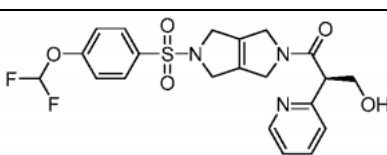
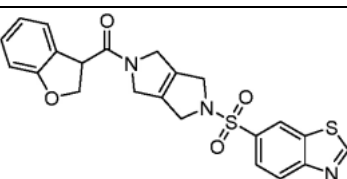
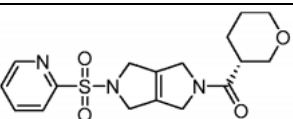
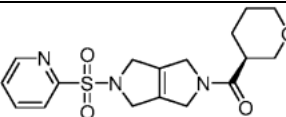
(continúa)

Ejemplo	Estructura	Nombre
18		1-(5-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydro-pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenil-propan-1-ona
19		1-(5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-ona
20		(R)-5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrol-2(1H)-il-(tetrahidrofuran-3-ilo)metanona
21		3-hidroxi-2,2-dimetil-1-(5-((2-metilbenzo[d]oxazol-6-yl)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrol-2(1H)-il)propan-1-ona
22		1-(5-(benzofurano-5-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-propan-1-ona
23		(R)-1-(5-(benzofurano-5-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-butan-1-ona
24		(S)-1-(5-(benzofurano-5-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-butan-1-ona
25		1-(5-(benzofurano-5-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-3-metilbutan-1-ona
26	 <p style="text-align: center;">(+/-)</p>	(2S,3R y 2R,3S)-1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilbutan-1-ona

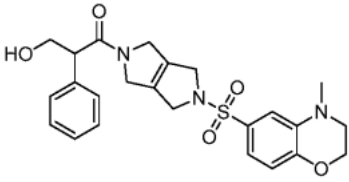
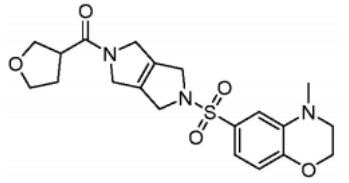
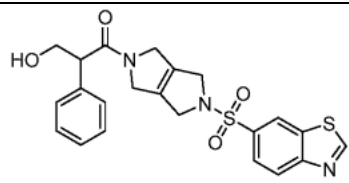
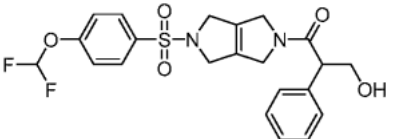
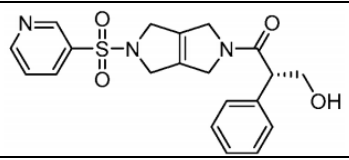
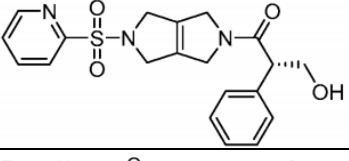
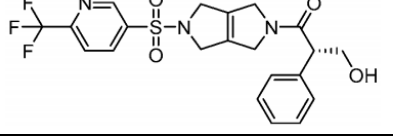
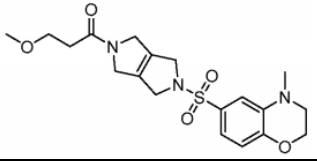
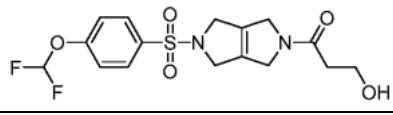
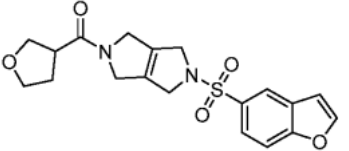
(continúa)

Ejemplo	Estructura	Nombre
27	 <p style="text-align: center;">(+/-)</p>	(2R,3R y 2S,3S)-1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilbutan-1-ona
28		(S)-1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-3-metil-2-fenilbutan-1-ona
29		(S)-1-(5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenil-propan-1-ona
30		(R)-1-(5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenil-propan-1-ona
31		(S)-1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenil-propan-1-ona
32		(S)-1-(5-((2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenil-propan-1-ona
33		(S)-5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanona
34		(R)-5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanona
35		(S)-1-(5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenil-propan-1-ona

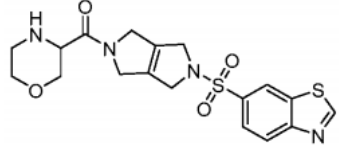
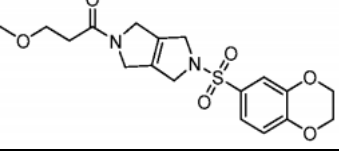
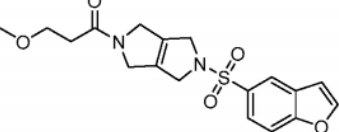
(continúa)

Ejemplo	Estructura	Nombre
36		(5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(1-(metoximetil)ciclopropil)metanona
37		1-(5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-ona
38		1-(5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-3-metilbutan-1-ona
39		(5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanona
40		3-hidroxi-1-(5-((4-metoxifenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)propan-1-ona
41		(S)-1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)propan-1-ona
42		(R)-1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)propan-1-ona
43		(5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2,3-dihidro-benzofurano-3-il)metanona
44		(R)-5-(piridin-2-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanona
45		(S)-5-(piridin-2-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanona

(continúa)

Ejemplo	Estructura	Nombre
46		3-hidroxi-1-((4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-2-fenilpropan-1-ona
47		(5-((4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanona
48		1-(5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropano-1-ona
49		1-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropano-1-ona
50		(2S)-3-hidroxi-2-fenil-1-[5-(sulfonil piridina-3-)-1H, 2H, 3H, 4H, 5H, 6H-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] propan-1-ona
51		(2S)-3-hidroxi-2-fenil-1-[5-(sulfonil piridina-2-)-1H, 2H, 3H, 4H, 5H, 6H-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] propan-1-ona
52		(2S)-3-hidroxi-2-fenil-1-(5-[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil]-1H, 2H, 3H, 4H, 5H, 6H-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il)propan-1-ona
53		3-metoxi-1-(5-((4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)propan-1-ona; y
54		1-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxiopropan-1-ona.
55		(5-(benzofurano-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanona

(continúa)

Ejemplo	Estructura	Nombre
56		(5-(benzo[d]thiazol-6-ylsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-il)(morfolin-3-il)metanona
57		1-(5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrol-2(1H)-il)-3-metoxipropan-1-ona
58		1-(5-(benzofurano-5-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrol-2(1H)-il)-3-metoxipropan-1-ona

62. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-61 y un portador farmacéuticamente aceptable.

63. Un método para tratar una enfermedad o trastorno asociado con la modulación de la quinasa de piruvato (PKR), que comprende la administración a un paciente en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-61 o una composición de la realización 62.

64. Un método para tratar una enfermedad asociada con disminución de la actividad de PKR en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-61 o una composición de la realización 62.

65. Un método de activación de PKR, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-61 o una composición de la realización 62.

66. Un método para aumentar el tiempo de vida de las células rojas de la sangre que comprenden administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-61 o una composición de la realización 62.

67. Un método de regulación de los niveles de 2,3-difosfoglicerato en sangre que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-61 o una composición de la realización 62.

68. Un método de regulación de los niveles de ATP en sangre que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-61 o una composición de la realización 62.

69. Un método de tratamiento de anemia hemolítica no esferocítica hereditaria que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-61 o una composición de la realización 62.

70. Un método para tratar una enfermedad o trastorno asociado con un aumento de los niveles de 2,3-difosfoglicerato que comprenden administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-61 o una composición de la realización 62.

71. Un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con los niveles de ATP disminuido que comprenden administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-61 o una composición de realización 62.

72. El método de cualquiera de las realizaciones 63-64 o 70-71, en el que la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de células falciformes, anemia de células falciformes, talasemia (p. ej., beta-talasemia), anemia hemolítica no esferocítica hereditaria, anemia hemolítica (p. ej., anemia hemolítica crónica causada por la deficiencia de quinasa de fosfoglicerato), esferocitosis hereditaria, eliptocitosis hereditaria, abetalipoproteinemia (o síndrome de Bassen-Kornzweig), hemoglobinuria paroxística nocturna, anemia hemolítica adquirida (p. ej., anemias congénitas (p. ej., enzimopatías)) y la anemia de las enfermedades crónicas.

73. Un método para tratar una enfermedad o trastorno que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-61 o una composición de la realización 62.

74. El método de la realización 73, en donde la enfermedad o trastorno se selecciona de entre el grupo consistente en la enfermedad de células falciformes, anemia de células falciformes, talasemia (p. ej., beta-talasemia), anemia hemolítica no esferocítica hereditaria, anemia hemolítica (p. ej., anemia crónica hemolítica causada por la deficiencia de la quinasa de fosfoglicerato), esferocitosis hereditaria, eliptocitosis hereditaria, abetalipoproteinemia (o síndrome de Bassen-Kornzweig), hemoglobinuria paroxística nocturna, anemia hemolítica adquirida (p. ej., anemias congénitas (p. ej., enzimopatías)), y la anemia de las enfermedades crónicas.

75. El método de la realización 74, en el que la enfermedad o trastorno es anemia de células falciformes.
 76. El método de la realización 74, en el que la enfermedad o trastorno es anemia hemolítica.
 77. El método de la realización 74, en el que la enfermedad o trastorno es beta talasemia.
 78. Un compuesto activador de PKR que tiene un % veces a 1,54 μm de al menos 75%, de acuerdo con el protocolo de ensayo de luminiscencia del Ejemplo 47.
 79. El compuesto activador de PKR de la realización 78 que tiene un % veces a 1,54 μm de 75-500%.
 80. El compuesto activador de PKR de la realización 79 que tiene un % veces a 1,54 μm de 250-500%.

EJEMPLOS

La divulgación se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos y esquemas de síntesis, que no deben interpretarse como limitantes del alcance de esta descripción a los procedimientos específicos descritos en este documento. Es de entenderse que los ejemplos se proporcionan para ilustrar ciertas realizaciones y que ninguna limitación al alcance de la descripción se pretende con ello. Es de entenderse además que puede recurrirse a diversas otras realizaciones, modificaciones y equivalentes de las mismas que pueden sugerir a los expertos en la técnica.

Los siguientes son ejemplos ilustrativos, pero no limitativos, de ciertas realizaciones de la presente descripción. Los esquemas de síntesis se presentan para la síntesis de ciertos compuestos en el presente documento se da a conocer. En los siguientes ejemplos, los compuestos de los ejemplos 1, 3, 26, 27, 29, 31, 37, 41, 48, 49, y 51 son compuestos de la invención. Los compuestos restantes son ejemplos de referencia.

Definiciones utilizadas en los siguientes Esquemas y en otras partes en el presente documento son:

25	ACN	acetonitrilo
	AcOH	ácido acético
	AIBN	azobisisobutironitrilo
	AlCl ₃	tricloroaluminum
30	CoC ₂ O	di- <i>tert</i> -butil dicarbonato
	NaBH ₄	borohidruro sódico
	BOP	amonio 4-(3-(piridin-3-ilmetil)ureido)benzenosulfonato
	Salmuera	solución saturada de cloruro de sodio acuoso
	CDCl ₃	cloroformo deuterado
35	δ	desplazamiento químico
	DCM	diclorometano o cloruro de metileno
	DCE	dicloroetano
	DIEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
	DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
40	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	DMT	dimercaptotriazina
	EDCI	<i>N</i> 1-((etilimino)metileno)- <i>N</i> 3, <i>N</i> 3-dimetilpropano-1,3-clorhidrato de diamina
	equiv	equivalentes
45	EtOAc, EA	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	h	hora
	HCl	ácido hidroclicóric
	¹ H RMN	resonancia magnética nuclear de protones
50	HOAc	ácido acético
	HATU	2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-hexafluorofosfato de tetrametilouronio
	HBTU	O-(benzotriazol-il) <i>N,N,N',N'</i> -hexafluorofosfato de tetrametiluronio
	HOBT	1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>][1,2,3]triazol-1-ol hidrato
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
55	Hz	hercios
	KOAc	acetato de potasio
	LCMS	cromatografía líquida/espectrómetro de masa
	LDA	diisopropilamida de litio
	(M+1)	masa + 1
60	<i>m</i> -CPBA	ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico
	MeOH	metanol
	min	minuto(s)
	<i>n</i> -BuLi	litio de <i>n</i> -butilo
	NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
65	NaH	hídrido de sodio

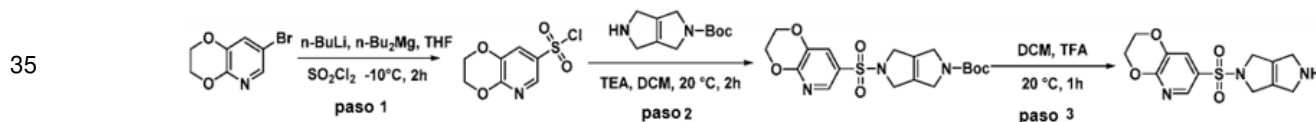
(continúa)

5	NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
	NaOH	hidróxido de sodio
	Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
	Pd ₂ (Dba) ₃	tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
	PFA	paraformaldehído
10	PTLC	cromatografía de capa fina preparativa
	TA	temperatura ambiente
	T _r	tiempo de retención
	SFC	cromatografía de fluido supercrítica
	SPE	extracción de fase sólida
	TEA	triethylamina
15	TFAA	anhídrido trifluoroacético
	TMSCN	cianuro de trimetilsililo
	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía de capa fina
20	Xantphos	4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
	ZnI ₂	yoduro de zinc

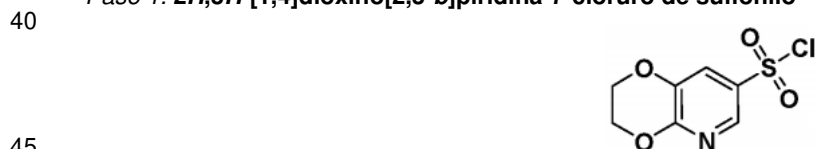
Materiales

25 **[0134]** A menos que se indique lo contrario, todos los materiales se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Los disolventes anhidros se obtuvieron de Sigma-Aldrich (Milwaukee, WI) y se usaron directamente. Todas las reacciones que implican reactivos con aire o sensibles a la humedad se realizaron bajo una atmósfera de nitrógeno.

30 **Intermedio 1: 2-[2H,3H-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina-7-sulfonil]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrol[3,4-c]pirrol**



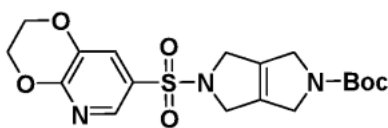
40 **Paso 1. 2H,3H-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina-7-cloruro de sulfonilo**



50 En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se colocó una solución de n-BuLi en hexano (2,5 M, 2 ml, 5,0 mmol, 0,54 equiv) y una solución de n-Bu₂Mg en heptanos (1,0 M, 4,8 ml, 4,8 mmol, 0,53 equiv). La solución resultante se agitó durante 10 min a TA (20°C). Esto fue seguido por la adición gota a gota de una solución de 7-bromo-2H,3H-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina (2 g, 9,26 mmol, 1,00 equiv) en tetrahidrofurano (16 ml) con agitación a -10°C en 10 min. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a -10°C. La mezcla de reacción se añadió lentamente a una solución de cloruro de tionilo (16 ml) a -10°C. La mezcla resultante se agitó durante 0,5 horas a -10°C. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición cuidadosa de 30 ml de solución de cloruro amónico saturado a 0°C. La mezcla resultante se extrajo con 3x50 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de aceite (1:3). Esto proporcionó 1,3 g (60%) de 2H,3H-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina-7-cloruro de sulfonilo en forma de un sólido blanco. LCMS m/z: calculado para C₇H₆ClNO₄S: 235,64; encontrado: 236 [M+H]⁺.

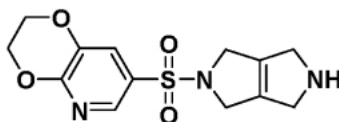
60 **Paso 2. 5-[2H,3H-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina-7-sulfonil]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxilato de terc-Butilo**

65



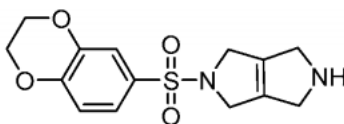
5
10
15
En un matraz de 100 ml de fondo redondo se colocó 2H,3H-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina-7-cloruro de sulfonilo (1,3 g, 5,52 mmol, 1,00 equiv), 1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrol-2-carboxilato de *tert*-butilo (1,16 g, 5,52 mmol), diclorometano (40 ml), y trietilamina (1,39 g, 13,74 mmol, 2,49 equiv). La solución se agitó durante 2 h a 20°C, después se diluyó con 40 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo con 3x30 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (10: 1). Esto proporcionó 1,2 g (53%) de 5-[2H,3H-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina-7-sulfonil]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrol-2-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido amarillo. LCMS m/z: calculado para C₁₈H₂₃N₃O₆S: 409,46; encontrado: 410 [M+H]⁺.

Paso 3. 2-[2H,3H-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina-7-sulfonil]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrol-2-carboxilato de *tert*-butilo



20
25
30
35
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó 5-[2H,3H-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina-7-sulfonil]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrol-2-carboxilato de *tert*-butilo (1,2 g, 2,93 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (30 ml) y ácido trifluoroacético (6 ml). La solución se agitó durante 1 h a 20°C. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se disolvió en 10 ml de metanol y el pH se ajustó a 8 con bicarbonato de sodio (2 mol/L). La solución resultante se extrajo con 3x10 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (10: 1). Esto proporcionó 650 mg (72%) de 2-[2H,3H-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina-7-sulfonil]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrol-2-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido amarillo. LCMS m/z: calculado para C₁₃H₁₅N₃O₄S: 309,34; encontrado: 310 [M+H]⁺.

Intermedio 2: 2-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)sulfonil)-1,2,3,4,5,6-hexahidropirrol-2-carboxilato de *tert*-butilo



40
45
Preparado como se describe para el Intermedio 1 (paso 2 y paso 3), usando los precursores sintéticos apropiados.

Paso 2: 5-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-sulfonil)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrol-2-carboxilato de *tert*-butilo

50
Esto dio lugar a 170 mg (98%) de 5-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-sulfonil)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrol-2-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido marrón. LCMS: m/z = 409 [M+H]⁺.

Paso 3: 2-((2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-sulfonil)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrol-2-carboxilato de *tert*-butilo

55
Esto dio lugar a 200 mg (91%) de 2-((2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-sulfonil)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrol-2-carboxilato de *tert*-butilo como un aceite marrón. LCMS: m/z = 309 [M+H]⁺.

Intermedios 3 y 4. (S)-3-hidroxi-2-ácido fenilpropanoico y (R)-3-hidroxi-2-ácido fenilpropanoico

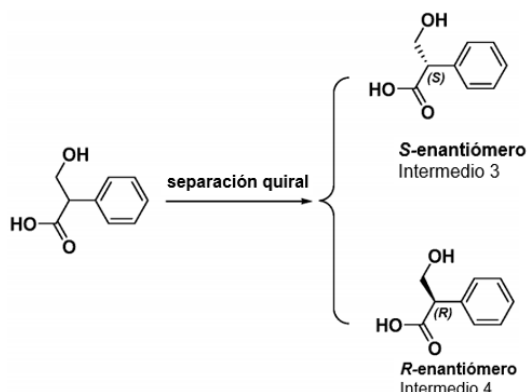
60

65

5

10

15



20

25

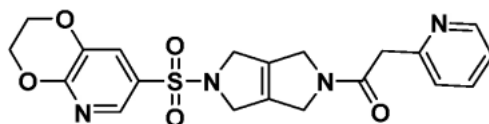
Materiales 3-Hidroxi-2-ácido fenilpropanoico (1 g) se separó mediante Prep-SFC con las siguientes condiciones: Nombre de instrumento: SHIMADZU LC-20AD, parámetros LC: modo de bomba: gradiente binario, Conc. inicial de Bomba B: 100,0%, Flujo Total: 170 ml/min, Fase A, Fase B: MeOH (0,1% HAC), Nombre de columna: CHIRALPAK AD-H, longitud: 100 mm, diámetro interno: 4,6 mm, tamaño de partícula: 5µm, temp. de la columna: 20°C, Modelo PDA: SPD-M20A, longitud de onda: de 190 nm a 500 nm. Esto proporcionó pico 1: (Ta = 5,76 min) 380 mg de (S)-3-hidroxi-2-ácido fenilpropanoico como un sólido blanco, y el pico 2: (Ta = 6,87min) 370 mg de (R)-3-hidroxi-2-ácido fenilpropanoico como un sólido blanco.

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

30

Intermedio 5: 1-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-7-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrol-2(1H)-il)-2-(piridin-2-il)etan-1-ona

35



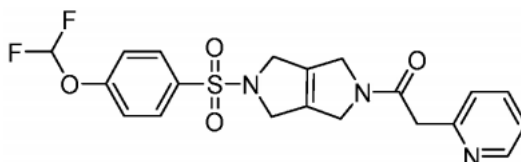
40

Preparado de acuerdo con las condiciones de reacción descritas para el Ejemplo 1 a partir de los reactivos apropiados. 1-(5-((2,3-Dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-7-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrol-2(1H)-il)-2-(piridin-2-il)etan-1-ona se aisló como un sólido blanco (300 mg, 76%). LC-MS: m/z: calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$: 428,12; encontrado 429,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

45

Intermedio 6: 1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrol-2(1H)-il)-2-(piridin-2-il)etan-1-ona

50



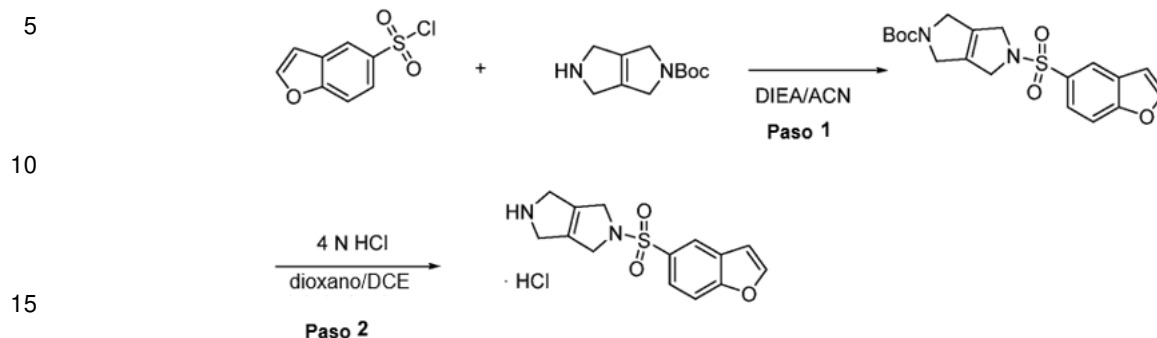
55

Preparado de acuerdo con las condiciones de reacción descritas para el Ejemplo 7 a partir de los reactivos apropiados. El material en bruto se purificó por prep-HPLC: Columna: SunFire Prep C18 5µm 19*150 mm; fase móvil: agua (contiene 0,1% de TFA) y CH_3CN con un gradiente de 43% a 73% CH_3CN en 7 min; detector de longitud de onda UV: 220 nm. Esto dio lugar a 25,6 mg (21%) de 1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrol-2(1H)-il)-2-(piridin-2-il)etan-1-ona como un sólido blanco.

60

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

65

Intermedio 7: Clorhidrato de 2-(Benzofurano-5-ilsulfonil)-1,2,3,4,5,6-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol**Paso 1. 5-(Benzofurano-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo**

20 A una solución de 3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (0,7 g, 3,33 mmol) en acetonitrilo (20 ml) y DIEA (1,70 ml, 9,76 mmol) se añadió cloruro de benzofurano-5-sulfonilo (17,48 ml, 3,50 mmol) en 1,4 dioxano (17 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se trató con solución de cloruro de amonio saturado y EtOAc. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 5-(benzofurano-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (1,3 g, 3,33 mmol, 100%) como un aceite. LCMS: m/z = 413 [M + Na]⁺.

25

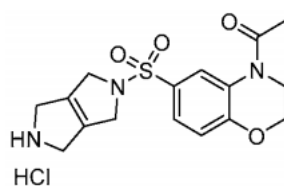
Paso 2. Clorhidrato de 2-(benzofurano-5-ilsulfonil)-1,2,3,4,5,6-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol

30 5-(benzofurano-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (1,3 g, 3,33 mmol) se disolvió en una mezcla de metanol (3,0 ml), DCE (10,0 ml) y 4 M HCl en 1,4-dioxano (5,0 ml). La reacción se calentó a 50°C durante 2 h. Los disolventes se evaporaron a presión reducida y la mezcla de reacción se secó azeotrópicamente con tolueno y se secó adicionalmente bajo vacío durante la noche para proporcionar clorhidrato de 2-(benzofurano-5-ilsulfonil)-1,2,3,4,5,6-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol (0,95 mg, 3,33 mmol, 100%). LCMS: m/z = 291 [M+H]⁺.

35

Intermedio 8: 1-(6-((3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)sulfonil)-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-il)etan-1-ona.

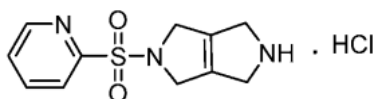
40



50 Preparado como se describe para el Intermedio 7, usando los precursores sintéticos apropiados. 94% de rendimiento global. LCMS: m/z = 350 [M+H]⁺.

Intermedio 9: 2-(piridin-2-ilsulfonil)-1,2,3,4,5,6-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol, sal de clorhidrato

55



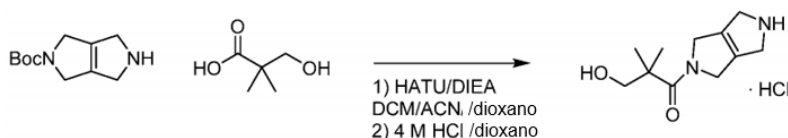
60 Preparado como se describe para el Intermedio 7, usando los precursores sintéticos apropiados.

Paso 1. 5-(piridina-2-sulfonil)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxilato de *tert*-butilo.

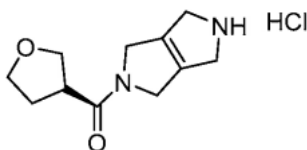
65 Aislado como un sólido naranja (570 mg, 36%). El material se usó sin purificación adicional. LCMS: m/z = 352 [M+H]⁺.

Paso 2. 2-(Piridin-2-ilsulfonil)-1,2,3,4,5,6-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol, sal de clorhidrato

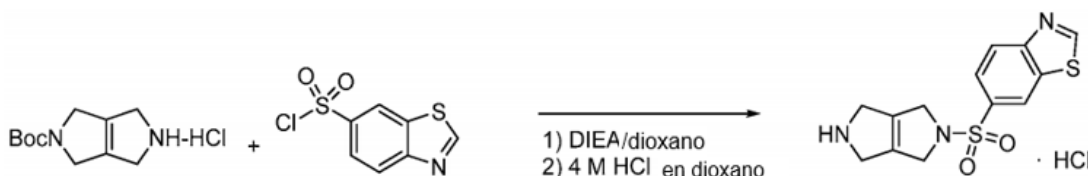
Aislado como un sólido blanco (467 mg, rendimiento cuantitativo). LCMS: $m/z = 252 [M+H]^+$.

Intermedio 10: Clorhidrato de 3-hidroxi-2,2-dimetil-1-(3,4,5,6-tetrahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)propan-1-ona

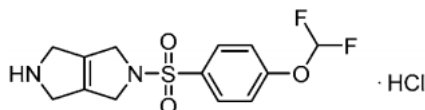
A una solución de 3,4,5,6-tetrahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo de (50,5 mg, 0,24 mmol) en DCM (1,2 ml) y DIEA (105 μ L, 0,60 mmol) se añadió 3-hidroxi-2,2-ácido dimetilpropanoico (28,4 mg, 0,240 mmol) en 1,4 dioxano (1,2 ml), seguido de una solución de HATU (630 μ L, 0,252 mmol) en acetonitrilo (1,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 horas y se trató arriba con 1 N NaOH (acuoso) y EtOAc. El material resultante se disolvió en DCM (0,9 ml) y se añadió 4 M HCl en 1,4-dioxano (0,36 ml). La mezcla se agitó a TA durante una noche. La reacción se concentró, se secó azeotrópicamente con tolueno y se secó adicionalmente a vacío para dar 3-hidroxi-2,2-dimetil-1-(3,4,5,6-tetrahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)propan-1-ona (44,4 mg, 0,180 mmol, 75,0% de rendimiento).

Intermedio 11: (R)-(tetrahidrofuran-3-il)(3,4,5,6-tetrahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona sal de clorhidrato

Preparado de acuerdo con el procedimiento para el Intermedio 10, usando los precursores sintéticos apropiados.

Intermedio 12: Clorhidrato de 6-((3,4,5,6-tetrahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)sulfonil)benzo[d]tiazol

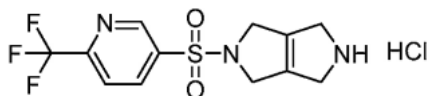
Se añadió a un matraz de fondo redondo de 50 ml de *tert*-butilo 3,4,5,6-tetrahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-hidrocloruro de carboxilato (0,5 g, 2,026 mmol), DIEA (1,059 ml, 6,08 mmol) y dioxano (10 ml) para dar una suspensión marrón. Se añadió cloruro de benzo[d]tiazol-6-sulfonilo (0,497 g, 2,128 mmol). La reacción se calentó a 50°C con agitación durante 2 horas. Los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se resuspendió en dioxano (10 ml) y 4 M HCl en dioxano (5,07 ml, 20,26 mmol) se añadió. La reacción se calentó a 50°C con agitación durante 2 horas. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida para dar 6-((3,4,5,6-tetrahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)sulfonil)benzo[d]tiazol (0,640 g, 1,865 mmol, 92%) como un aceite marrón que se usó sin purificación adicional. LCMS: $m/z = 307,9 [M+H]^+$.

Intermedio 13: 2-[[4-(difluorometoxi)bencono]sulfonil]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrol[3,4-c]clorhidrato de pirrol

Preparado de acuerdo con el procedimiento para el Intermedio 12, usando los precursores sintéticos

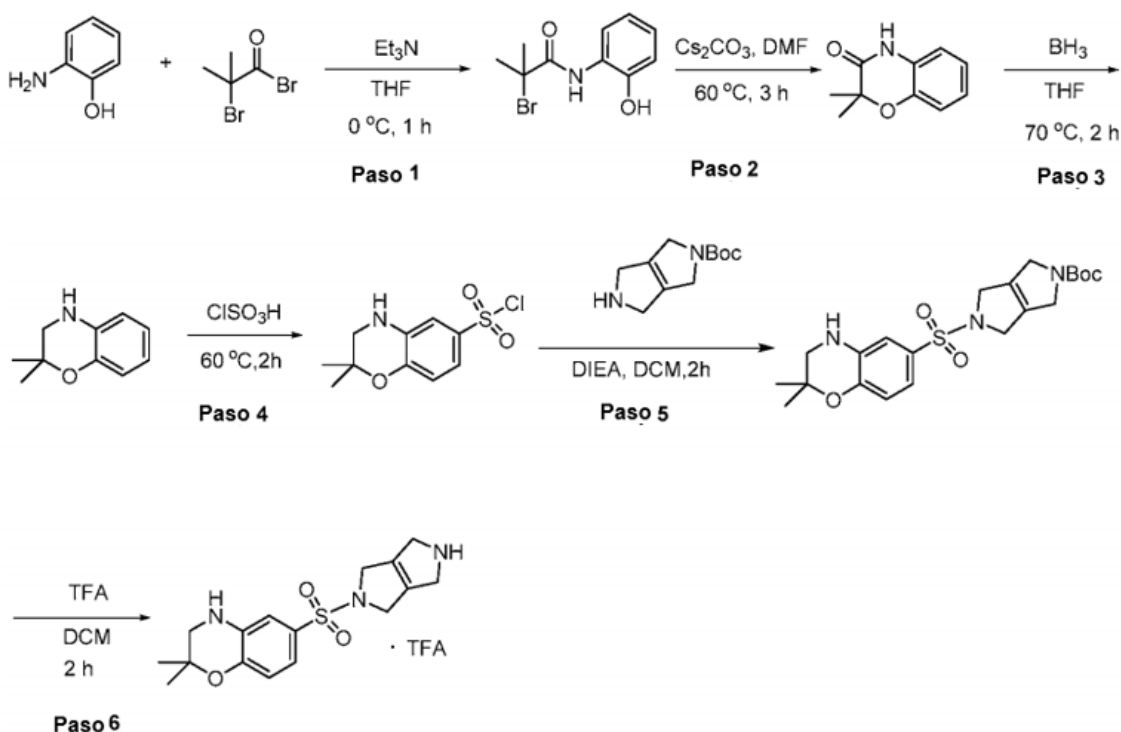
apropiados. 0,652 g (1,848 mmol, 91%) obtenido. LCMS: $m/z = 317,1$ $[M+H]^+$.

Intermedio 14: 2-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonyl)-1,2,3,4,5,6-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol sal de HCl



Preparado de acuerdo con el procedimiento para el Intermedio 12, usando los precursores sintéticos apropiados. LCMS: $m/z = 319,9$ $[M+H]^+$.

Intermedio 15: 2,2-Dimetil-6-[1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrol[3,4-c]pirrol-2-sulfonyl]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina, sal de TFA



Paso 1. 2-Bromo-N-(2-hidroxifenil)-2-metilpropanamida

A un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml se añadió una mezcla de 2-aminofenol (5 g, 45,82 mmol, 1,00 equiv), THF (150 ml) y TEA (5,1 g, 50,40 mmol). Después, se añadió bromuro de 2-bromo-2-metilpropanoilo (11,6 g, 50,46 mmol, 1,10 equiv) gota a gota. La solución se agitó durante 1 h a 0°C. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua (15 ml). La solución se extrajo con acetato de etilo (3x200 ml), a continuación, el extracto se lavó con salmuera (2x150 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro para proporcionar 2-bromo-N-(2-hidroxifenil)-2-metilpropanamida (11,0 g, 93%) como un aceite amarillo. LCMS: $m/z = 259$ $[M+H]^+$.

Paso 2. 2,2-Dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

A un matraz de 250 ml de 3 bocas de fondo redondo se le añadió 2-bromo-N-(2-hidroxifenil)-2-metilpropanamida (6 g, 23,25 mmol, 1,00 equiv), Cs_2CO_3 (9,85 g, 30,23 mmol, 1,30 equiv), y DMF (180 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 60°C, después se inactivó mediante la adición de agua (200 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x200 ml), y el extracto se lavó con salmuera (2x150 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro para proporcionar 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona (2,2 g, 53%) como un sólido blanco. LCMS: $m/z = 178$ $[M+H]^+$.

Paso 3. 2,2-Dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina

Una mezcla de 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona (2,76 g, 15,58 mmol, 1,00 equiv) y THF (10 ml) se preparó en un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml. La mezcla se enfrió a 0°C, a continuación, BH₃-THF (1 M, 23,4 ml, 1,50 equiv) se añadió gota a gota con agitación. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 70°C. La reacción se inactivó por adición de metanol (4 ml), después se concentró a vacío. El pH se ajustó a 6,0 con una solución acuosa de 1 N HCl y se agitó durante 30 minutos a RT. Después, se neutralizó con solución acuosa saturada de carbonato de sodio y el pH se ajustó a 8,0. La solución se extrajo con acetato de etilo (50 ml), después la fase orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina (2,90 g) como un aceite incoloro. El material se usó sin purificación adicional. LCMS: m/z = 164 [M+H]⁺.

Paso 4. 2,2-Dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-cloruro de sulfonilo

2,2-Dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina (500 mg, 3,06 mmol, 1,00 equiv) se colocó en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml y se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota ácido sulfuroclorídico (5 g, 42,91 mmol, 14,01 equiv). La solución se agitó durante 2 h a 60°C. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (3x20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-cloruro de sulfonilo (0,14 g, 17%) como un aceite amarillo.

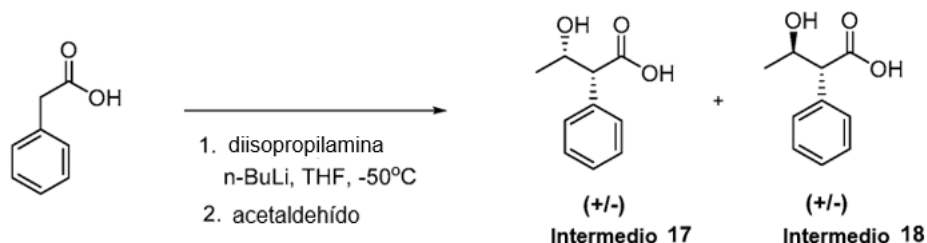
Paso 5. 5-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-sulfonil)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxilato de *tert*-butilo

Se añadió a un matraz de fondo redondo de 25 ml de cloruro de 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-sulfonilo (124 mg, 0,47 mmol, 1,00 equiv) y diclorometano (2 ml), seguido de adición de 1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,48 mmol, 1,00 equiv) y DIEA (110 mg, 0,85 mmol, 2,00 equiv). La solución se agitó durante 2 h a 25°C. Después, la reacción se inactivó mediante la adición de acetato de etilo (20 ml). La mezcla se lavó con salmuera (3x10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con diclorometano/acetato de etilo (10: 1) para proporcionar 5-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-sulfonil)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxilato de *tert*-butilo (0,102 g, 49%) como un aceite amarillo claro. LCMS: m/z = 436 [M+H]⁺.

Paso 6. 2,2Dimetil-6-[1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrol[3,4-c]pirrol-2-sulfonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina, sal de TFA

A una solución de 5-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-sulfonil)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxilato de *tert*-butilo (102 mg, 0,23 mmol, 1,00 equiv) se añadió en diclorometano (3 ml) TFA (600 mg, 5,31 mmol, 23,00 equiv). La solución se agitó durante 2 h a 25°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a vacío para proporcionar 2,2-dimetil-6-[1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrol[3,4-c]pirrol-2-sulfonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina, sal de TFA (85 mg) como un aceite de color amarillo claro. El material se usó sin purificación adicional. LCMS: m/z = 336 [M+H]⁺.

Intermedios 17 y 18: (2R, 3S y 2S, 3R) 3-hidroxi-2-ácido fenilbutanoico y (2S, 3S y 2R, 3R) 3-hidroxi-2-ácido fenilbutanoico



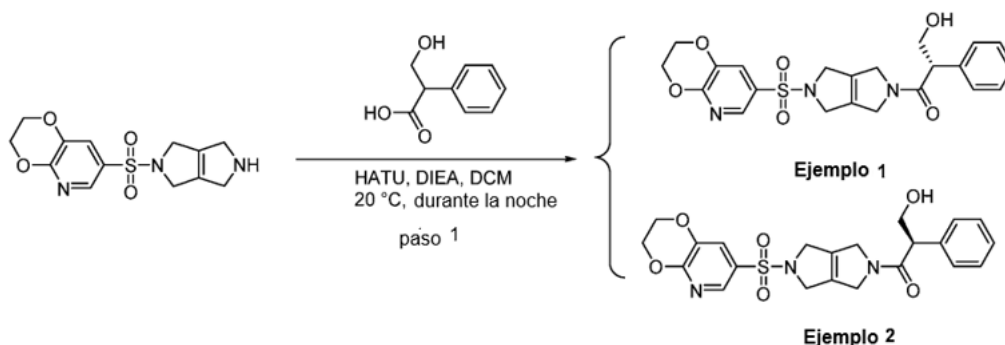
A una matraz de 250 mL de fondo redondo de 3 bocas, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se le añadieron ácido 2-fenilacético (2 g, 14,69 mmol, 1,00 equiv) y tetrahydrofurano (50 ml). LDA (3,00 equiv, 22 ml, 2 N en THF) se añadió con agitación a -50°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -50°C, a continuación, se añadió acetaldehído (1,94 g, 3,00 equiv). La reacción se agitó durante 1 h a -50°C y luego 1 h a TA. se añadió solución de cloruro de hidrógeno 3 N acuoso (3 N, 20 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (10: 1). Esto proporcionó:

Intermedio 17: Una mezcla de (2R, 3S y 2S, 3R)-3-hidroxi-2-ácido fenilbutanoico (configuración

estereoquímica asumida). 700 mg (3,89 mmol, 26%) obtenido como un aceite. LCMS: $m/z = 222 [M+1]^+$.

Intermedio 18: Una mezcla de (2R,3R y 2S,3S)-3-hidroxi-2-ácido fenilbutanoico (configuración estereoquímica asumida). 700 mg (3,89 mmol, 26%) obtenido como un sólido blanco. LCMS: $m/z = 222 [M+1]^+$.

Ejemplos 1 y 2: (2S)-1-(5-[2H,3H-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina-7-sulfonyl]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il)-3-hidroxi-2-fenil-propan-1-ona (Ejemplo 1) y (2R)-1-(5-[2H,3H-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-sulfonyl]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il)-3-hidroxi-2-fenil-propan-1-ona (Ejemplo 2)

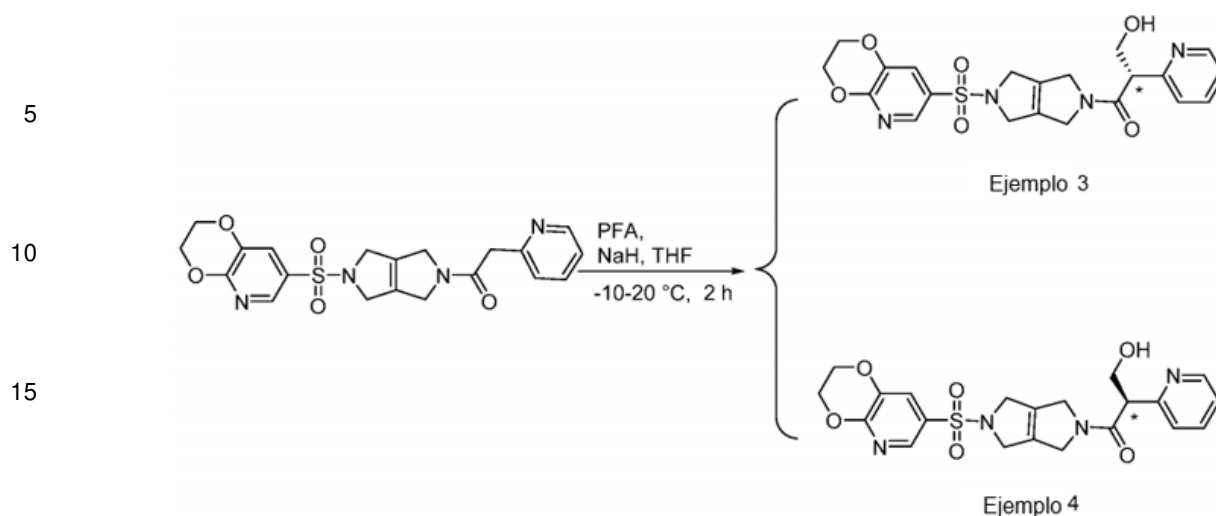


En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó 2-[2H,3H-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina-7-sulfonyl]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrolo[3,4-c]pirrol (150 mg, 0,48 mmol, 1,00 equiv), 3-hidroxi-2-ácido fenilpropanoico (97 mg, 0,58 mmol, 1,20 equiv), diclorometano (10 ml), HATU (369 mg, 0,97 mmol, 2,00 equiv) y DIEA (188 mg, 1,46 mmol, 3,00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 20°C. La mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de agua y después se extrajo con 3x20 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por prep-TLC eluido con diclorometano/metanol (20: 1) y se purificó adicionalmente mediante prep-HPLC (columna: XBridge C18 OBD Prep Column, 100 Å, 5µm, 19 mm x 250 mm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH₄HCO₃), Fase móvil B: MeCN; Gradiente: 15% de B hasta 45% de B durante 8 min; velocidad de flujo: 20 ml/min; detector de UV: 254 nm). Y entonces los dos enantiómeros se separaron por HPLC prep-quiral (columna, Daicel CHIRALPAK® IF, 2,0 cm x 25 cm, 5µM; fase móvil A: DCM, la fase B: MeOH (mantener 60% MeOH durante 15 min); velocidad de flujo: 16 ml/min; Detector, UV 254 y 220 nm). Esto resultó en el pico 1 (Ejemplo 2, Ta: 8,47 min) 9,0 mg (4%) de (2R)-1-(5-[2H,3H-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina-7-sulfonyl]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il)-3-hidroxi-2-fenil-propan-1-ona como un sólido amarillo. Y el pico 2 (Ejemplo 1, Ta: 11,83 min) 10,6 mg (5%) de (2S)-1-(5-[2H,3H-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-sulfonyl]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il)-3-hidroxi-2-fenil-propan-1-ona como un sólido amarillo.

Ejemplo 2 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,13 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,31-7,18 (m, 5H), 4,75 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,52-4,45 (m, 2H), 4,40-4,36 (m, 1H), 4,34-4,26 (m, 2H), 4,11-3,87 (m, 8H), 3,80-3,78 (m, 1H), 3,44-3,43 (m, 1H). LC-MS (ESI) m/z : calculado para C₂₂H₂₃N₃O₆S: 457,13; encontrado: 458,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 1 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,13 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,31-7,20 (m, 5H), 4,75 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,50-4,47 (m, 2H), 4,40-4,36 (m, 1H), 4,32-4,29 (m, 2H), 4,11-3,87 (m, 8H), 3,80-3,77 (m, 1H), 3,44-3,41 (m, 1H). LC-MS (ESI) m/z : calculado para C₂₂H₂₃N₃O₆S: 457,13; encontrado: 458,0 [M+H]⁺.

Ejemplos 3 y 4: (2S o 2R)-1-(5-[2H,3H-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina-7-sulfonyl]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)propan-1-ona (Ejemplo 4) y (2R o 2S)-1-(5-[2H,3H-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina-7-sulfonyl]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)propan-1-ona (Ejemplo 3)



25

30

35

En un matraz de fondo redondo de 25 ml se colocó 1-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol-2(1H)-il)-2-(piridin-2-il)etan-1-ona (80 mg, 0,17 mmol, 1,00 equiv) y tetrahidrofurano (10 ml). Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 8 mg, 0,20 mmol, 1,18 equiv). La solución se agitó durante 10 min a 20°C, después se añadió una solución de paraformaldehído (8,8 mg) en tetrahidrofurano (1 ml) gota a gota con agitación a -10°C. La mezcla se agitó durante 2 h a 20°C, después se concentró a vacío. El residuo se purificó por prep-HPLC (columna: XBridge C18 OBD Prep Columna, 100 Å, 5µm, 19 mm x 250 mm; fase móvil A: agua (0,05% NH₃·H₂O), Fase móvil B: MeCN; Gradiente: 20% de B hasta 45% de B durante 8 min; Velocidad de flujo: 20 ml/min; Detector de UV: 254 nm). Los enantiómeros se separaron por HPLC prep-quiral (columna, Daicel CHIRALPAK® ID, 2,0 cm x 25 cm, 5µm; fase móvil A: MeOH, fase B: DCM (mantener 30% de DCM durante 23 min); detector, velocidad de flujo: 15 ml/min; detector, UV 254 y 220 nm) para proporcionar (2S o 2R)-1-(5-[2H,3H-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina-7-sulfonil]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrol-2-il)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)propan-1-ona como un sólido amarillo (Ejemplo 4, Ta: 12,14 min, 19 mg, 24% de rendimiento), y (2R o 2S)-1-(5-[2H,3H-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina-7-sulfonil]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrol-2-il)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)propan-1-ona como un sólido amarillo (Ejemplo 3, Ta: 18,44 min, 19,3 mg, 25% de rendimiento). No se determinó la estereoquímica absoluta (*).

40

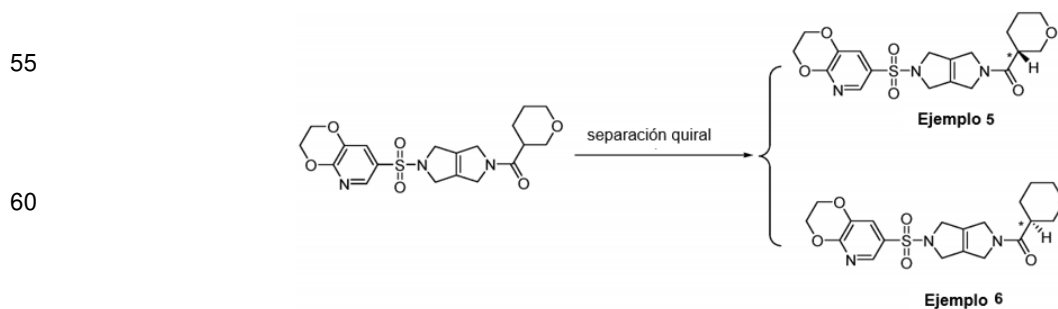
(Ejemplo 4): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,45-8,43 (m, 1H), 8,14 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,74-7,62 (m, 1H), 7,62 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,30 a 7,22 (m, 2H), 4,80 (t, J = 5,20 Hz, 1H), 4,50-4,48 (m, 2H), 4,40-4,37 (m, 1H), 4,32-4,30 (m, 2H), 4,05-3,91 (m, 9H), 3,70-3,65 (m, 1H). LC-MS (ESI) m/z: calculado para C₂₁H₂₂N₄O₆S: 458,49; encontrado: 459,0 [M+H]⁺.

45

(Ejemplo 3): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,45-8,43 (m, 1H), 8,14 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,74-7,62 (m, 1H), 7,61 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,30 a 7,22 (m, 2H), 4,80 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,50-4,48 (m, 2H), 4,40-4,37 (m, 1H), 4,32-4,30 (m, 2H), 4,05-3,91 (m, 9H), 3,70 -3,65 (m, 1H). LC-MS (ESI) m/z: calculado para C₂₁H₂₂N₄O₆S: 458,49; encontrado: 459,0 [M+H]⁺.

50

Ejemplos 5 y 6: (R o S)-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5, 6-tetrahidropirrol-2(1H)-il)(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanona (Ejemplo 5) y (S o R)-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol-2(1H)-il)(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanona (Ejemplo 6)

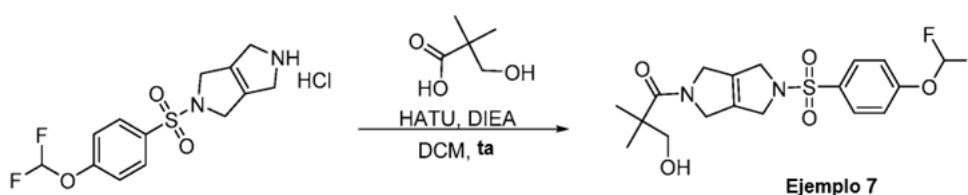


(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1H)-il)(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanona se preparó usando las condiciones de reacción descritas para el Ejemplo 1 a partir de los reactivos apropiados. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (20: 1) y se purificó adicionalmente mediante prep-HPLC (columna: XBridge BEH C18 OBD Prep Columna, 130 Å, 5µm, 19 mm x 150 mm; fase móvil: agua (10 mmol NH₄HCO₃), MeCN (1% de MeCN hasta un 40% durante 8 min); Velocidad de flujo: 20 ml/min; detector: 254 y 220 nm). Los dos enantiómeros se separaron por quiral-prep-HPLC (columna, Daicel CHIRALPAK® IB, 2,0 cm x 25 cm, 5µm; fase móvil A: DCM, la fase B: Etanol (mantener 75% de DCM durante 13 min); Velocidad de flujo: 14 ml/min; Detector, UV 254 y 220 nm; Tiempo de retención: Ejemplo 5: 9,22 min, Ejemplo 6: 11,57 min) para proporcionar (R o S)-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1H)-il)(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanona en forma de un sólido blanco (5,3 mg, 2%) y (S o R)-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1H)-il)(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanona en forma de un sólido blanco (4,9 mg, 2%). No se determinó estereoquímica absoluta (*).

Ejemplo 5 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,31 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 4,57-4,50 (m, 2H), 4,36-4,25 (m, 4H), 4,15 a 4,9 (m, 6H), 3,94-3,88 (m, 2H), 3,56-3,50 (m, 1H), 3,49-3,33 (m, 1H), 2,63-2,60 (m, 1H), 1,95-1,78 (m, 2H), 1,67-1,61 (m, 2H). LC-MS (ESI) m/z: calculado para C₁₉H₂₃N₃O₆S: 421,13; encontrado: 422 [M+H]⁺.

Ejemplo 6 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,30 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 4,54-4,52 (m, 2H), 4,35-4,27 (m, 4H), 4,15 a 4,9 (m, 6H), 3,95-3,90 (m, 2H), 3,56-3,50 (m, 1H), 3,42-3,35 (m, 1H), 2,65-2,60 (m, 1H), 1,95-1,78 (m, 2H), 1,67-1,62 (m, 2H). LC-MS (ESI) m/z: calculado para C₁₉H₂₃N₃O₆S: 421,13; encontrado: 422 [M+H]⁺.

Ejemplo 7: 1-(5-[[4-(difluorometoxi)benceno]sulfonil]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-pirrolo[3,4-*c*]pirrol-2-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-ona

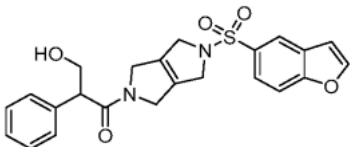
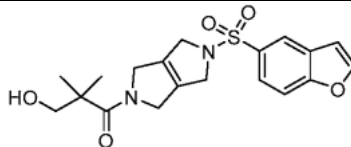
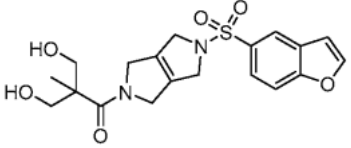
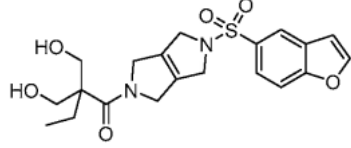
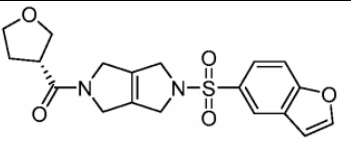
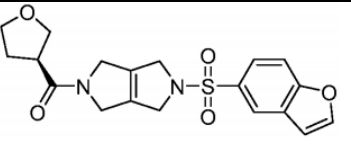


En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó 2-[[4-(difluorometoxi)benceno]sulfonil]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-pirrolo[3,4-*c*]clorhidrato de pirrol (113 mg, 0,32 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (10 ml), 3--2,2-hidroxi dimetilpropanoico ácido (41 mg, 0,35 mmol, 1,10 equiv), DIEA (123 mg, 0,95 mmol, 3,00 equiv) y HATU (241 mg, 0,63 mmol, 2,00 equiv). La solución se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, después se concentró bajo vacío. El producto en bruto se purificó por prep-HPL (Waters I: columna: Xbridge Prep C18 5µm 19x150mm; gradiente de fase móvil: CH₃CN/agua (0,05% NH₄OH) de 32% a 47% en 7 minutos de ejecución; longitud de onda de detector UV: 254 nm) para proporcionar 25,3 mg (19%) de 1-(5-[[4-(difluorometoxi)benceno]sulfonil]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-pirrolo[3,4-*c*]pirrol-2-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-ona como un sólido blanco.

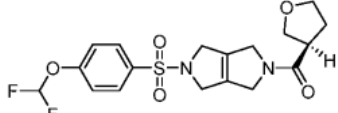
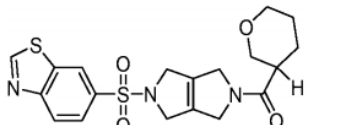
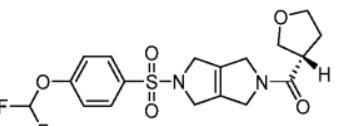
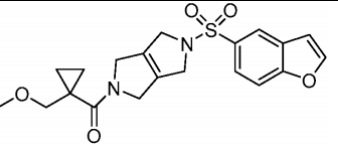
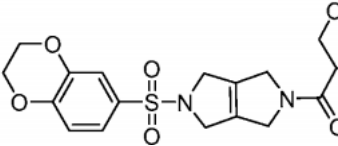
¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 7,89-7,92 (m, 2H), 7,39-7,42 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,17-7,66 (t, J = 73,2 Hz, 1H), 4,68-4,72 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,90-4,50 (m, 8H), 3,40-3,42 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 1,09 (s, 6H). LC-MS (ESI) m/z: calculado para C₁₈H₂₂F₂N₂O₅S: 416,12; encontrado: 417 [M+H]⁺.

Los ejemplos de la Tabla 1 a continuación se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente para el Ejemplo 7, usando los precursores sintéticos apropiados.

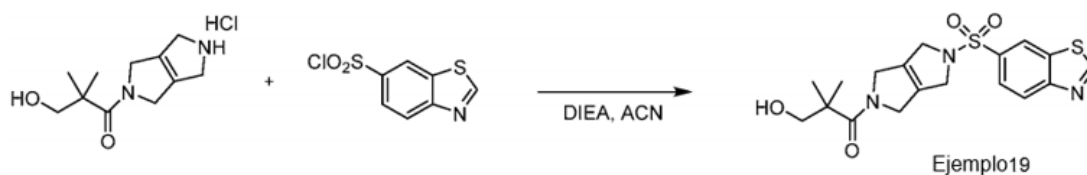
Tabla 1.

Ejemplo	Estructura, Nombre	LCMS	¹ H RMN
8	 <p>1-(5-(Benzofurano-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenil-propan-1-ona</p>	<i>m/z</i> : 439	
9	 <p>1-(5-(benzofurano-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-ona</p>	<i>m/z</i> : 391	
10	 <p>1-(5-(benzofurano-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropan-1-ona</p>	<i>m/z</i> : 407	
11	 <p>1-(5-(benzofurano-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-2,2-bis(hidroximetil)butan-1-ona</p>	<i>m/z</i> : 421	
12	 <p>2-(1-benzofurano-5-sulfonil)-5-[(3R)-oxolane-3-carbonil]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrol[3,4-c]pirrol</p>	<i>m/z</i> : 389,1	
13	 <p>2-(1-benzofurano-5-sulfonil)-5-[(3S)-oxolane-3-carbonil]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrol[3,4-c]pirrol</p>	<i>m/z</i> : 389,1	

(continúa)

Ejemplo	Estructura, Nombre	LCMS	¹ H RMN
14	 <p>(R)-5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(tetrahidrofuran-3-ilo)metanona</p>	m/z: 415	(300 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 7,89-7,94 (m, 2H), 7,40-7,42 (d, 2H), 7,18-7,66 (t, J = 72 Hz, 1H) 3,83-4,29 (m, 9H), 3,62-3,74 (m, 3H), 3,06 -3,16 (m, 1H), 1,94-2,07 (m, 2H).
15	 <p>(5-(Benzo[d]tiazol-6-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanona</p>	m/z: 420	(300 MHz, CDCl ₃): δ ppm 9,22 (s, 1H), 8,54 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,97 (dd, J = 8,7 Hz, J = 1,8 Hz, 1H), 4,24-4,12 (m, 8H), 3,94-3,90 (m, 2H), 3,54-3,41 (m, 2H), 2,65-2,55 (m, 1H), 1,86-1,81 (m, 2H), 1,67-1,49 (m, 2H).
16	 <p>(S)-5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(tetrahidrofuran-3-ilo)metanona</p>	m/z: 415	(300 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 7,95-7,98 (m, 2H), 7,35- 7,42 (m, 2H), 6,79-7,28 (t, J = 72 Hz, 1H) 3,80-4,32 (m, 14H), 3,24-3,40 (m, 1H), 2,22 (m, 2H).
17	 <p>(5-(benzofurano-5-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(1-(metoximetil)ciclopropil)metanona</p>	m/z: 403	
18	 <p>1-(5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenil-propan-1-ona</p>	m/z: 457	

Ejemplo 19: 1-(5-(Benzo[d]tiazol-6-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-ona

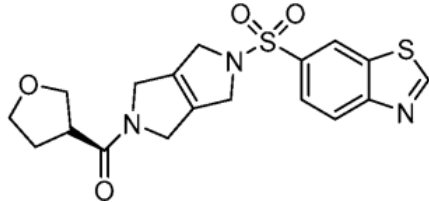
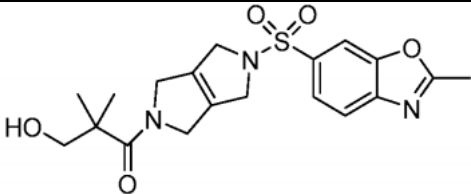
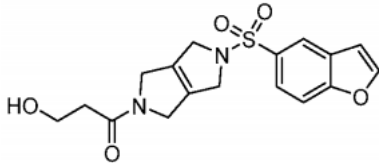
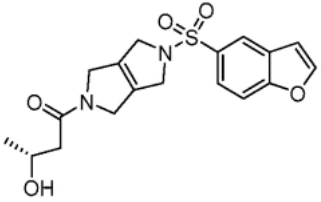
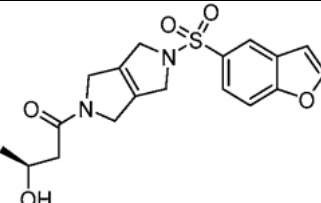
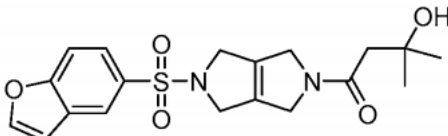


A una solución de clorhidrato de 3-hidroxi-2,2-dimetil-1-(3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)propan-1-ona 0,2 M (300 μL, 0,060 mmol) en CH₃CN con DIEA al 10% se añadió una solución 0,2 M de benzo[d]cloruro de tiazol-6-sulfonyl (300 μL, 0,06 mmol) en CH₃CN con 3% de DIEA. La reacción se agitó a TA durante 5 horas, después se concentró y se repartió entre acetato de etilo y NaOH acuoso (1 N). La fase orgánica se concentró a presión reducida y el material bruto se purificó por prep-HPLC para proporcionar 1-(5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-ona.

3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2,2--1-ona dimetilpropan (2,6 mg, 10% de rendimiento). LCMS: m/z 408 [M+H]⁺.

5 Los ejemplos de la Tabla 2 a continuación se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el **Ejemplo 19**, usando los precursores sintéticos apropiados.

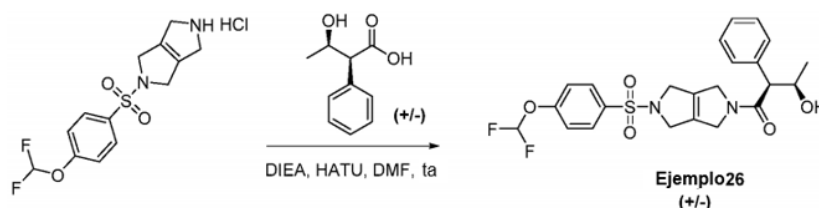
Tabla 2.

Ejemplo	Estructura, Nombre	LCMS
20	 <p>(R)-(5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(tetrahidrofuran-3-ilo)metanona</p>	m/z: 406
21	 <p>3-hidroxi-2,2-dimetil-1-(5-((2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)propan-1-ona</p>	m/z: 406
22	 <p>1-(5-(benzofurano-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxiopropan-1-ona</p>	m/z: 363
23	 <p>(R)-1-(5-(benzofurano-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxiбутан-1-ona</p>	m/z: 377
24	 <p>(S)-1-(5-(benzofurano-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxiбутан-1-ona</p>	m/z: 377
25	 <p>(5-(benzofurano-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(1-(metoximetil)ciclopropil)metanona</p>	m/z: 391,14

Ejemplo 26: (2S,3R y 2R,3S)-1-(5-[[4-(difluorometoxi)bencono]sulfonyl]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrololo[3,4-c]pirrol-2-il)-3-hidroxi-2-fenilbutan-1-ona

5

10



15

20

Se añadieron a un vial de 8 ml 2-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-1,2,3,4,5,6-hexahidropirrololo[3,4-c]clorhidrato de pirrol (64 mg, 0,18 mmol, 1,00 equiv), DMF (1,50 ml), DIEA (58 mg, 0,45 mmol, 2,50 equiv), (2S,3R y 2R,3S)-3-hidroxi-2-ácido fenilbutanoico (40 mg, 0,22 mmol, 1,20 equiv), y HATU (84 mg, 0,22 mmol, 1,20 equiv). La solución se agitó durante 16 h a TA. La solución se diluyó con 50 ml de acetato de etilo, se lavó con 4x15 ml de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó por prep-TLC (DCM/EA = 1/2) para proporcionar (2S,3R y 2R,3S)-1-(5-[[4-(difluorometoxi)bencono]sulfonyl]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrololo[3,4-c]pirrol-2-il)-3-hidroxi-2-fenilbutan-1-ona como un sólido blanco (41 mg, 47%), ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,85-7,80 (m, 2H), 7,37-7,23 (m, 7H), 6,59 (t, J = 72,6 Hz, 1 H), 4,45-4,37 (m, 1H), 4,25-3,95 (m, 7H), 3,78-3,74 (m, 1H), 3,39 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 1,05 (d, J = 6,3 Hz, 3 H). LCMS: m/z = 479,0 [M+H]⁺.

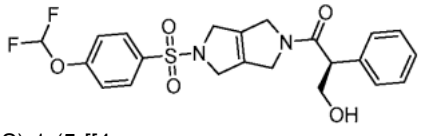
25

Los ejemplos de la Tabla 3 a continuación se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el **Ejemplo 26**, usando los precursores sintéticos apropiados.

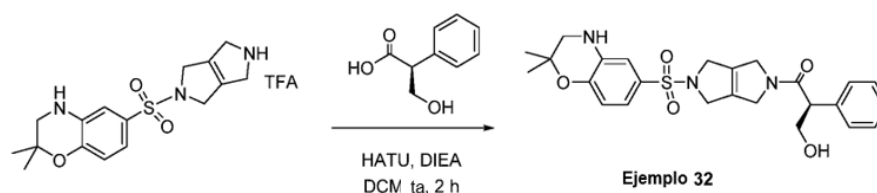
Tabla 3.

Ejemplo	Estructura, Nombre	LCMS	¹ H RMN
27	<p>(2R,3R y 2S,3S)-1-(5-[[4-(difluorometoxi)bencono]sulfonyl]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrololo[3,4-c]pirrol-2-il)-3-hidroxi-2-fenilbutan-1-ona</p>	m/z: 479	(300 MHz, CDCl ₃): δ ppm 7,84-7,81 (m, 2H), 7,35-7,26 (m, 7H), 6,59 (t, J = 72,6 Hz, 1 H), 4,35-3,97 (m, 8H), 3,76-3,71 (m, 1H), 3,36-3,34 (m, 1H), 1,06 (dd, J = 13,2 Hz, J = 6,3 Hz, 3H)
28	<p>(2S)-1-(5-[[4-(difluorometoxi)bencono]sulfonyl]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrololo[3,4-c]pirrol-2-il)-3-hidroxi-3-metil-2-fenilbutan-1-ona</p>	m/z: 493	(300 MHz, CDCl ₃): δ ppm 7,83 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,36-7,23 (m, 7H), 6,59 (t, J = 72,6 Hz, 1H), 4,28-3,85 (m, 8H), 3,32 (s, 1H), 1,39 (s, 3H), 0,92 (s, 3H)
29	<p>(2S)-1-[5-(1,3-benzotiazol-6-sulfonyl)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrololo[3,4-c]pirrol-2-il]-3-hidroxi-2-fenil-propan-1-ona</p>	m/z: 456	(300 MHz, CDCl ₃): δ ppm 9,20 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,25 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,31 a 7,20 (m, 5H), 4,26-4,03 (m, 8H), 3,73-3,64 (m, 3H)
30	<p>(2R)-1-[5-(1,3-benzotiazol-6-sulfonyl)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrololo[3,4-c]pirrol-2-il]-3-hidroxi-2-fenil-propan-1-ona</p>	m/z: 456	(300 MHz, CDCl ₃): δ ppm 9,22 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 8,4 Hz, J = 1,8 Hz, 1H), 7,34-7,20 (m, 5H), 4,30-4,03 (m, 8H), 3,75-3,69 (m, 3H)

(continúa)

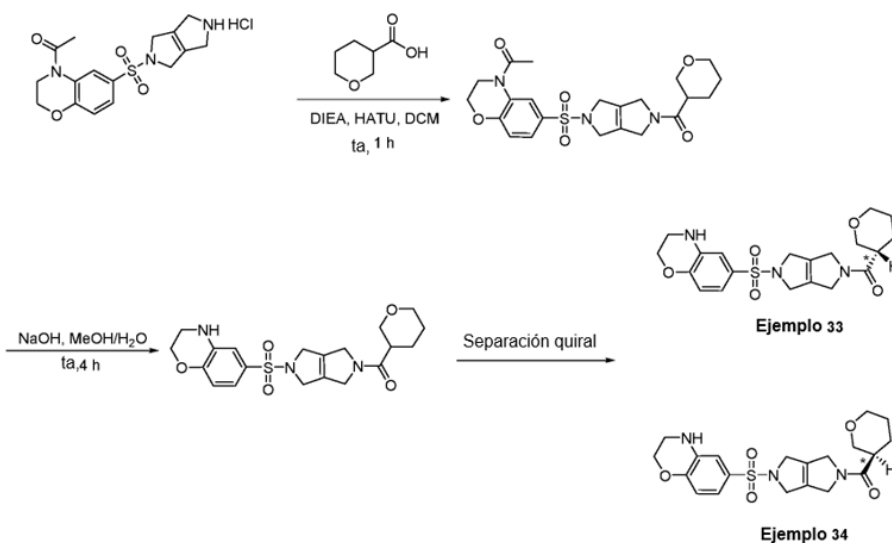
Ejemplo	Estructura, Nombre	LCMS	¹ H RMN
31	 <p>(2S)-1-(5-[[4-(difluorometoxi)benzeno]sulfonil]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-hidroxi-2-fenil-propan-1-ona</p>	<i>m/z</i> : 465	(300 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 7,89-7,85 (m, 2H), 7,64 - 7,15 (m, 8H), 4,76 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,40-4,36 (m, 1H), 4,04-3,82 (m, 8H), 3,80 - 3,77 (m, 1H), 3,48-3,41 (m, 1H)

Ejemplo 32: (2S)-1-[5-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-sulfonil)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-hidroxi-2-fenil-propan-1-ona

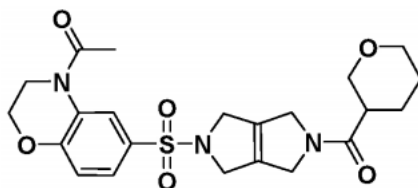


A un matraz de fondo redondo de 25 ml se le añadió 2,2-dimetil-6-[1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrol[3,4-c]pirrol-2-sulfonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina sal de TFA (112 mg, 0,25 mmol, 1,00 equiv), (2S)-3-hidroxi-2-ácido fenilpropanoico (42 mg, 0,25 mmol, 1,00 equiv), HATU (80 mg, 0,21 mmol, 0,84 equiv), DCM (2,00 ml), y DIEA (58 mg, 0,45 mmol, 2,00 equiv). La solución se agitó durante 2 h a 25°C, después se extrajo con 20 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con 20 ml de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (20/1) para proporcionar (2S)-1-[5-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-sulfonil)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-ona como un blanco sólido (18,7 mg, 15%), ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,29 a 7,28 (m, 5H), 7,04 (s, 1H), 6,90-6,85 (m, 1H), 6,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,85-4,70 (m, 1H), 4,50-4,30 (m, 1H), 3,97 -3,93 (m, 8H), 3,90-3,80 (m, 1H), 3,35-3,50 (m, 1H), 3,02 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 1,24 (s, 6H). LCMS: *m/z* = 484,0 [M+H]⁺.

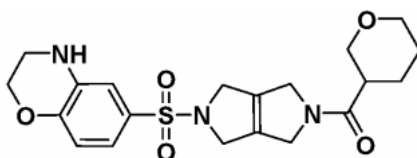
Ejemplos 33 y 34: 6-(5-[[3S o 3R)-oxan-3-il]carbonil]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrol[3,4-c]pirrol-2-sulfonil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina (Ejemplo 33) y 6-(5-[[3R o 3S)-oxan-3-il]carbonil]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrol[3,4-c]pirrol-2-sulfonil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina (Ejemplo 34)



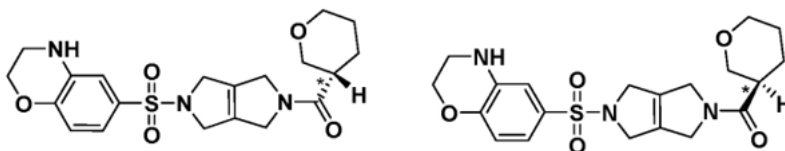
Paso 1. 1-(6-[5-[[3S o 3R)-oxan-3-il]carbonil]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrol[3,4-c]pirrol-2-sulfonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-

benzoxazin-4-il)etan-1-ona

En un vial de 8 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se le añadió oxano-3-ácido carboxílico (62,4 mg, 0,48 mmol, 1,20 equiv), DIEA (154,8 mg, 1,20 mmol, 3,00 equiv), 1-(6-((3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)sulfonyl)-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-il)etan-1-ona sal de hidrocioruro (154,4 mg, 0,40 mmol, 1,00 equiv), HATU (167,2 mg, 0,44 mmol, 1,10 equiv), y diclorometano (4 ml). La solución se agitó durante 4 h a temperatura ambiente, después se concentró bajo vacío. El producto en bruto se purificó por prep-TLC (DCM/MeOH = 15/1) para proporcionar 100 mg (54%) de 1-(6-[5-[(Oxan-3-il)carbonil]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-sulfonyl]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)etan-1-ona como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z: calculado para C₂₂H₂₇N₃O₆S: 461,16; encontrado: 462,0 [M+H]⁺.

Paso 2. 6-[5-[(Oxan-3-il)carbonil]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-sulfonyl]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina

En un vial de 8 ml se colocó 1-(6-[5-[(oxan-3-il)carbonil]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-sulfonyl]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)etan-1-ona (92 mg, 0,20 mmol, 1,00 equiv) y una solución de hidróxido de sodio (32 mg, 0,80 mmol, 4,00 equiv) en metanol (2 ml) y agua (0,5 ml). La solución se agitó durante 4 h a temperatura ambiente, a continuación, el pH se ajustó a 9 con ácido clorhídrico (2 mol/L). La mezcla se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (50/1). El producto bruto (100 mg) se purificó adicionalmente mediante prep-HPLC (columna: Xbridge Prep C18 5µm 19x150mm; fase móvil: agua (contiene 0,05% de NH₃·H₂O) y CH₃CN con un gradiente de 16% a 34% CH₃CN en 10 min; detector UV de longitud de onda 220 y 254 nm) para proporcionar 80 mg (96%) de 6-[5-[(oxan-3-il)carbonil]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-sulfonyl]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z: calculado para C₂₀H₂₅N₃O₅S: 419,15; encontrado: 420 [M+H]⁺.

Paso 3. Ejemplos 33 y 34: 6-(5-[(3S o 3R)-oxan-3-il]carbonil)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-sulfonyl)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina y 6-(5-[(3R o 3S)-oxan-3-il]carbonil)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-sulfonyl)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina

Ejemplo 33

Ejemplo 34

Separación quiral de 6-[5-[(oxan-3-il)carbonil]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-sulfonyl]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina (80 mg) se llevó a cabo por Chiral-Prep-HPLC (SHIMADZU LC-20AT: Columna, CHIRALPAK IC; fase móvil, A: etanol [que contiene 0,1% de DEA], fase B: metanol; detector UV de longitud de onda: 220 nm) para proporcionar 22,3 mg (28%) de 6-(5-[(3S o 3R)-oxan-3-il]carbonil)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-sulfonyl)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina (**Ejemplo 33**) como un sólido blanco, y 18,9 mg (24%) de 6-(5-[(3S o 3R)-oxan-3-il]carbonil)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-sulfonyl)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina (**Ejemplo 34**) como un sólido blanco. No se determinó la estereoquímica absoluta (*).

Ejemplo 33. Prep quiral HPLC Ta = 24,2 min, ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,24-7,19 (m, 2H), 6,89 (d,

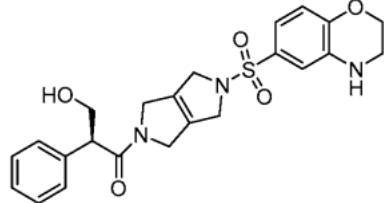
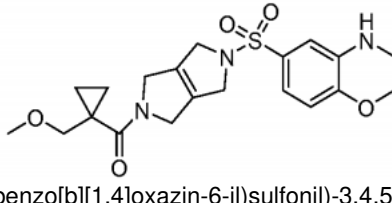
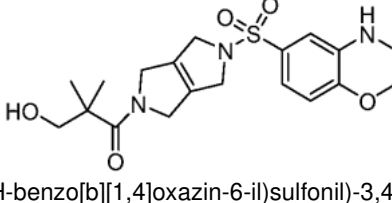
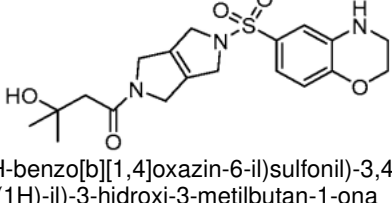
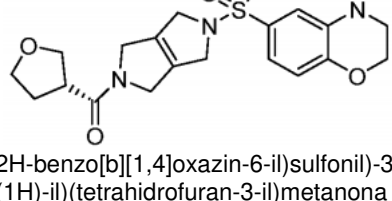
J = 6,6 Hz, 1H), 4,44-4,34 (d, 2H), 4,25-4,18 (m, 2H), 4,12 (s, 6H), 3,95-3,91 (m, 2H), 3,56-3,37 (m, 4H), 2,66-2,62 (m, 1H), 1,89-1,68 (m, 4H). LC-MS (ESI) m/z: calculado para C₂₀H₂₅N₃O₅S: 419,15; encontrado: 420 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 34** Prep quiral HPLC Ta = 30,4 min. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,17-7,11 (m, 2H), 6,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,33-4,25 (m, 4H), 4,12 (s, 6H), 3,95-3,91 (m, 2H), 3,56-3,37 (m, 4H), 2,67-2,57 (m, 1H), 1,89-1,66 (m, 4H). LC-MS (ESI) m/z: calculado para C₂₀H₂₅N₃O₅S: 419,15; encontrado: 420 [M+H]⁺.

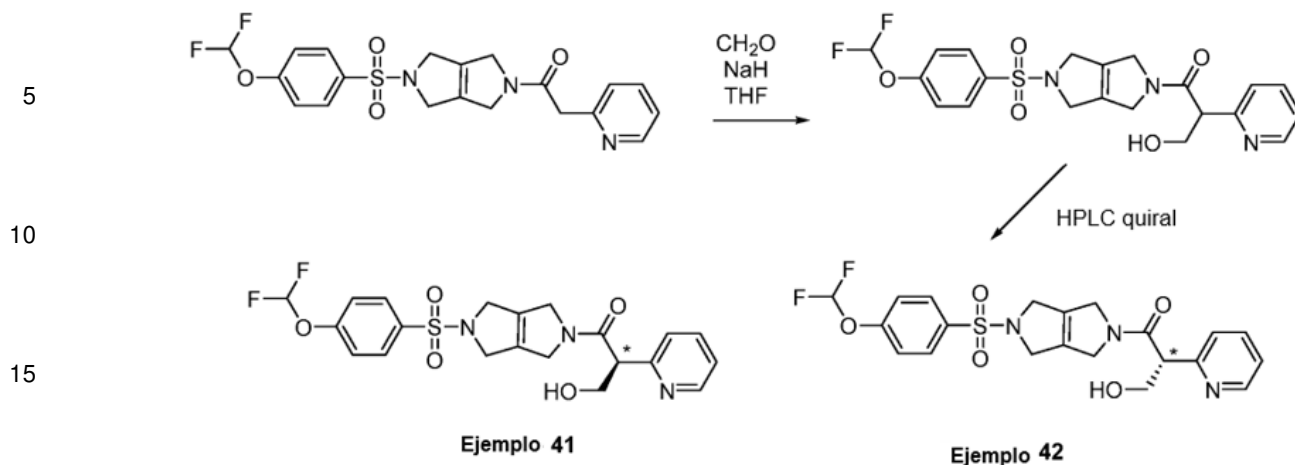
Los ejemplos de la Tabla 4 a continuación se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente para el **Ejemplo 33 y 34**, los pasos 1 y 2, usando los precursores sintéticos apropiados.

10

Tabla 4.

Ejemplo	Estructura, Nombre	LCMS
35	 <p>(S)-1-(5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-ona</p>	m/z: 456
36	 <p>(5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(1-(metoximetil)ciclopropil)metanona</p>	m/z: 420
37	 <p>1-(5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-ona</p>	m/z: 408
38	 <p>1-(5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-3-metilbutan-1-ona</p>	m/z: 408
39	 <p>(R)-1-(5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanona</p>	m/z: 406

Ejemplos 41 y 42: (S o R)-1-(5-(4-Difluorometoxi)fenilsulfonil)-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H,3H,4H)-il)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)propan-1-ona (Ejemplo 41) y (R o S)-1-(5-(4-(difluorometoxi)fenilsulfonilo)-4,5 - dihidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H,3H,4H)-il)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)propan-1-ona (Ejemplo 42)

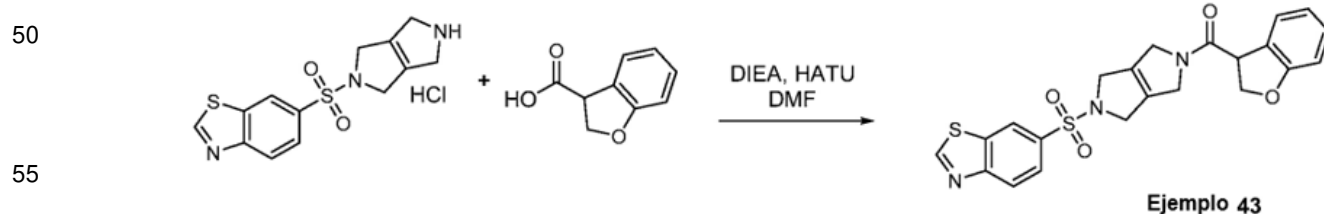


20 A un matraz de 100 ml de 3 bocas de fondo redondo se añadió 1-(5-[[4-(difluorometoxi)bencono]sulfonyl]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-pirrolo[3,4-*c*]pirrol-2-il)-2-(piridin-2-il)etan-1-ona sal de hidrocloreuro (80 mg, 0,18 mmol, 1,00 equiv) e hidruro de sodio (dispersión en aceite al 60%, 4,4 mg, 0,18 mmol, 1,00 equiv) en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla de reacción se enfrió a -10°C y se añadió formaldehído (5,5 mg, 0,18 mmol, 1,00 equiv, 0,2 ml en THF) gota a gota. La mezcla se agitó durante 4 horas a 25°C, después se inactivó por adición de agua (20 ml). La solución se extrajo con diclorometano (3x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron a presión reducida y el material bruto se purificó por prep-HPLC con las siguientes condiciones: columna, X-bridge RP18, 5µm, 19x150mm; fase móvil: agua (que contiene 0,03% de amoniaco) y CH₃CN con un gradiente de 45% a 60% CH₃CN en 5 min; velocidad de flujo: 20 ml/min; detector de longitud de onda UV: 254 nm. Esto proporcionó 1-(5-(4-(difluorometoxi)fenilsulfonyl)-4,5-dihidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*,3*H*,4*H*)-il)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)propan-1-ona racémica (76 mg, 89%) como un sólido blanco. Los enantiómeros se separaron por Chiral-Prep-HPLC (SHIMADZU LC-20AD) con las siguientes condiciones: Columna, DAICEL quiral PAK OD-H, 20x250mm, 5µM; fase móvil: Fase A: etanol, Fase B: metanol (que contiene 0,1% de DEA) con elución isocrática de 60% de etanol; velocidad de flujo: 15 ml/min; detector de longitud de onda: 220 nm. No se determinó la estereoquímica absoluta (*). Esto proporcionó:

35 **Ejemplo 41: (S o R)-1-(5-(4-(difluorometoxi)fenilsulfonyl)-4,5-dihidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*,3*H*,4*H*)-il)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)propan-1-ona** Aislado como un sólido amarillo (11,3 mg, 15%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 8,45-8,47 (m, 1H), 7,90-7,87 (m, 2H), 7,70-7,75 (m, 1H), 7,37 (t, J = 73,2 Hz, 1H), 7,23-7,37 (m, 4H), 4,70-4,85 (m, 1H), 4,37-4,42 (m, 1H), 4,03-4,06 (m, 9H), 3,70-3,72 (m, 1H). LCMS: m/z = 466 [M+H]⁺.

40 **Ejemplo 42: (R o S)-1-(5-(4-(difluorometoxi)fenilsulfonyl)-4,5-dihidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*,3*H*,4*H*)-il)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)propan-1-ona** Aislado como un sólido amarillo (14,2 mg, 19%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 8,45-8,47 (m, 1H), 7,90-7,87 (m, 2H), 7,70-7,75 (m, 1H), 7,31 (t, J = 73,2 Hz, 1H), 7,23-7,31 (m, 4H), 4,70-4,85 (m, 1H), 4,38-4,42 (m, 1H), 4,03-4,06 (m, 9H), 3,69-3,72 (m, 1H). LCMS: m/z = 466 [M+H]⁺.

45 **Ejemplo 43: (5-(Benzo[*d*]tiazol-6-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)(2,3-dihidrobenzofurano-3-il)metanona**

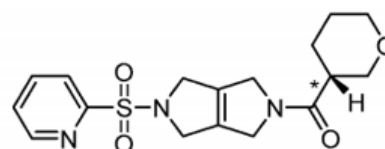


60 Para un vial de 8 ml, se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se añadió 6-((3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)sulfonyl[*d*]tiazol (50 mg, 0,15 mmol, 1,00 equiv), 2,3-dihidro-1-benzofurano-3-ácido carboxílico (29 mg, 0,18 mmol, 1,20 equiv), DIEA (68 mg, 0,53 mmol, 3,50 equiv), HATU (65 mg, 0,17 mmol, 1,20 equiv), y DMF (1,00 ml). La solución se agitó durante 16 h a TA. Agua (2 ml) se añadió gota a gota. Los sólidos se recogieron por filtración. La torta del filtro se lavó con H₂O (0,5 ml) y MeOH (1,0 ml), y el filtrado se recogieron y se secaron a vacío para proporcionar (5-(benzo[*d*]tiazol-6-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)(2,3-dihidro-benzofurano-3-il)metanona (30 mg, 45%) como un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,66 (s, 1H), 8,84 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,99 (dd, J₁ = 8,7 Hz, J₂ = 1,8 Hz, 1H),

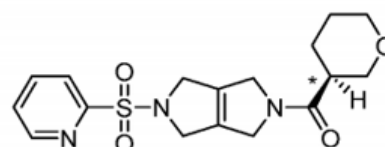
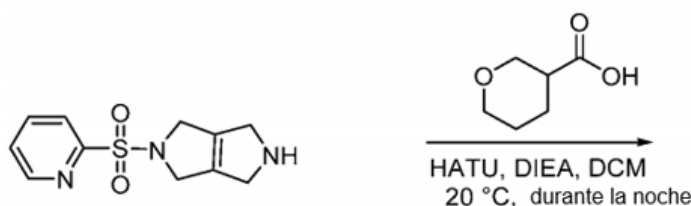
65

7,14 -7,09 (m, 2H), 6,80-6,75 (m, 2H), 4,67-4,38 (m, 5H), 4,18 (s, 4H), 4,01 (m, 2H). LCMS: m/z = 454 [M+H]⁺.

Ejemplos 44 y 45: (R o S)-(5-(piridin-2-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanona (Ejemplo 44) y (S o R)-(5-(piridin-2-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanona (Ejemplo 45)



Ejemplo 44



Ejemplo 45

A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió 2-(piridin-2-ilsulfonil)-1,2,3,4,5,6-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol (100 mg, 0,40 mmol, 1,00 equiv), oxano-3-ácido carboxílico (52 mg, 0,40 mmol, 1,00 equiv), HATU (302 mg, 0,79 mmol, 1,97 equiv), DCM (10 ml) y DIEA (154 mg, 1,19 mmol, 2,99 equiv). La solución se agitó durante la noche a 20°C. La mezcla se diluyó con 20 ml de DCM, se lavó con 2x20 ml de agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de aceite (10/1). Los enantiómeros se separaron por HPLC prep-quiral con las siguientes condiciones: columna, Daicel CHIRALPAK® IA 21,2 X 250 mm, 5 µM; fase móvil, A = hexano, fase B = EtOH (mantenga 50,0% de EtOH durante 42 min); tasa de flujo, 20 ml/min; Detector, UV 254 y 220 nm. No se determinó la estereoquímica absoluta (*). Esto proporcionó:

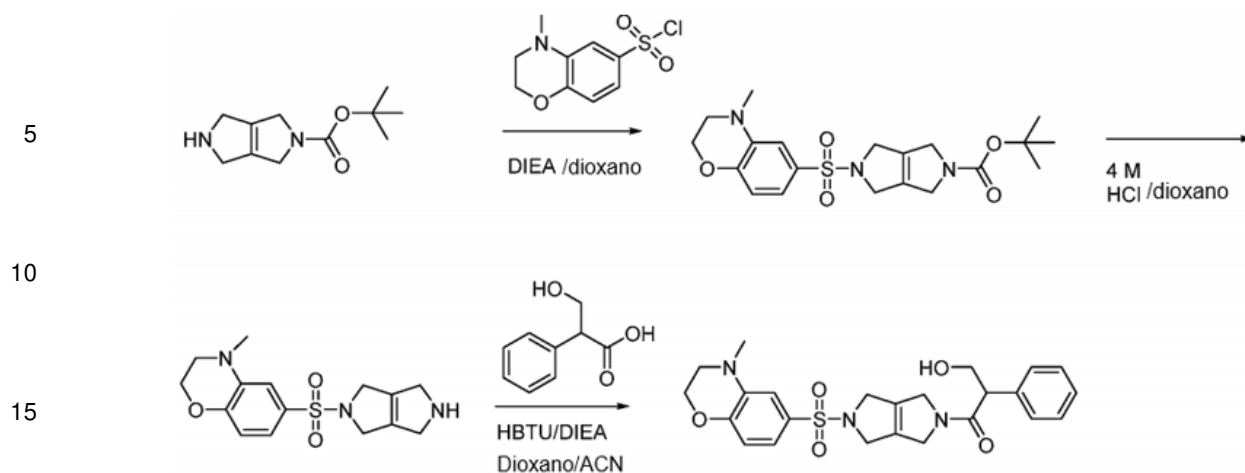
Ejemplo 44. (R o S)-(5-(piridin-2-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanona (configuración estereoquímica asumida).

Aislado como un sólido blanco (12,1 mg, 8%). HPLC prep-quiral Ta = 24,472 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,73-8,69 (m, 1H), 8,03-7,88 (m, 2H), 7,56-7,42 (m, 1H), 4,43-4,26 (m, 6H), 4,16 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 3,98-3,87 (m, 2H), 3,54 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 3,50-3,34 (m, 1H), 2,68-2,49 (m, 1H), 1,96-1,76 (m, 2H), 1,69-1,48 (m, 2H). LCMS: m/z = 364,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 45. (S o R)-(5-(piridin-2-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanona (configuración estereoquímica asumida)

Aislado como un sólido blanco (7,3 mg, 5%). HPLC Prep-quiral Ta = 33,498 min, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,75-8,67 (m, 1H), 8,04-7,88 (m, 2H), 7,58-7,39 (m, 1H), 4,43-4,26 (m, 6H), 4,18-4,16 (m, 2H), 4,00-3,89 (m, 2H), 3,54 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 3,48-3,29 (m, 1H), 2,69-2,48 (m, 1H), 1,95-1,76 (m, 2H), 1,72-1,58 (m, 2H). LCMS: m/z = 364,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 46: 3-hidroxi-1-(5-((4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-2-fenil-propan-1-ona



Ejemplo 46

20

25

30

35

Para un tubo de 1,5 ml se añadió una solución 0,2 M de terc-butilo 3,4,5,6-tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-hidrocloruro de carboxilato (100 μ L, 20 μ mol) en dioxano y DIEA puro (10 μ L, 57 μ mol) para dar una suspensión marrón. Una solución de 0,2 M de 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina-6-cloruro de sulfonilo (105 μ L, 20 μ mol) se añadió en dioxano. La reacción se calentó a 50°C con agitación durante 2 horas. Después, se añadió 4 M HCl en dioxano (50,0 μ L, 0,200 mmol). La reacción se calentó a 50°C con agitación durante 2 horas adicionales. Los volátiles se eliminaron a presión reducida. ACN (200 μ L) se añadió al vial. El vial se agitó durante 15 minutos para volver a suspender el residuo. DIEA puro (25 μ L, 0,143 mmol) y una solución de 0,2 M de 3-hidroxi-2-ácido fenilpropanoico (110 μ L, 22 μ mol) en dioxano se añadió al vial, seguido de una solución de 0,2 M de HBTU (110 μ L, 22 μ mol) en ACN. La reacción se calentó a 50°C con agitación durante 2 horas adicionales. Los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se mezcló con 1 N NaOH (0,5 ml) y se extrajo con 3:1 EtOAc/ACN (2 x 0,5 ml). Los volátiles se eliminaron a presión reducida. el compuesto se purificó usando HPLC desencadenada en masa para dar 3-hidroxi-1-(5-((4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-2-fenil-propan-1-ona. LCMS: m/z = 470,2 [M+H]⁺.

Los ejemplos de la Tabla 5 a continuación se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el **Ejemplo 46**, usando los precursores sintéticos apropiados.

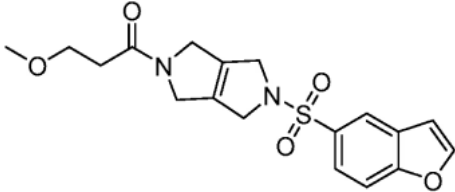
Tabla 5.

Ejemplo	Nombre	Estructura	LCMS
40	3-hidroxi-1-(5-((4-metoxifenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)propan-1-ona		
47	4-metil-6-{{5-(oxolano-3-carbonil)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il}sulfonil}-3,4-dihidro-2H-1,4 benzoxazina		m/z 420,2
48	1-[5-(1,3-benzotiazol-6-sulfonil)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-3-hidroxi-2-fenil-propan-1-ona		m/z 456,1

(continúa)

Ejemplo	Nombre	Estructura	LCMS
49	1-{5-[4-(difluorometoxi)benzenosulfonilo]-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,6 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>c</i>]pirrol-2-il}-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-ona		<i>m/z</i> 465,1
50	(2 <i>S</i>)-3-hidroxi-2-fenil-1-[5-(piridin-3-sulfonil)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,6 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>c</i>]pirrol-2-il]propan-1-ona		<i>m/z</i> 400,3
51	(2 <i>S</i>)-3-hidroxi-2-fenil-1-[5-(piridina-2-sulfonil)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,6 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>c</i>]pirrol-2-il]propan-1-ona		<i>m/z</i> 400,3
52	(2 <i>S</i>)-3-hidroxi-2-fenil-1-(5-{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil}-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,6 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>c</i>]pirrol-2-il)propan-1-ona		<i>m/z</i> 468,2
53	3-Metoxi-1-[5-[(4-metil-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-6-il)sulfonil]-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,6 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>c</i>]pirrol-2-il]propan-1-ona		<i>m/z</i> 408,2
54	1-{5-[4-(difluorometoxi)benzenosulfonilo]-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,6 <i>H</i> pirrolo[3,4- <i>c</i>]pirrol-2-il}-3-hidroxi-propan-1-ona		<i>m/z</i> 391,1
55	(5-(benzofurano-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4- <i>c</i>]pirrol-2(1 <i>H</i>)-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanona		
56 ^a	(5-(benzo[<i>d</i>]tiazol-6-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4- <i>c</i>]pirrol-2(1 <i>H</i>)-il)(morfolina-3-il)metanona		
57	1-(5-((2,3-dihidrobenzo[<i>b</i>][1,4]dioxin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4- <i>c</i>]pirrol-2(1 <i>H</i>)-il)-3-metoxipropan-1-ona		

(continúa)

Ejemplo	Nombre	Estructura	LCMS
58	1-(5-(benzofurano-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-pirrol-3,4-c)pirrol-2(1H-il)-3-metoxipropan-1-ona		
<p>^aEl resto de morfolina se protegió con un grupo Boc en el nitrógeno a lo largo de la síntesis de esta molécula. El paso final de la síntesis fue la desprotección del grupo Boc (véase el paso 2 en el Ejemplo 46).</p>			

Ejemplo 47: PKR (con/sin FBP), PKR (G332S/con FBP), PKR (R510Q/sin FBP)

Protocolo de ensayo de luminiscencia

En algunas realizaciones, un "Compuesto activador de PKR" se refiere a un compuesto que tiene una o más características cuando se ensaya de acuerdo con el siguiente protocolo de ensayo de luminiscencia del Ejemplo 47 realizado con el PKR de tipo silvestre (wt) y/o una cualquiera o más de forma mutante G332S de PKR o forma mutante R510Q de PKR: (1) un valor AC₅₀ de menos de 40 μm (p. ej., compuestos con valores AC₅₀ es de "+", "++", o "+++ de la Tabla 6); (2) un máximo% veces (MAX% veces) valor de mayor que 75%; y/o (3) un valor %veces a concentración de 1,54 μm del compuest (% veces a 1,54 μm) de al menos 75%. En algunas realizaciones, un compuesto activador de PKR puede tener: (1) un valor AC₅₀ de menos de 0,1 μm (p. ej., compuestos con valor AC₅₀ son de "+++ de la Tabla 6), 0,1-1,0 μm (p. ej., compuestos con valor AC₅₀ son de "++ de la Tabla 6), o desde 1,01 hasta 40 μm (p. ej., compuestos con valor AC₅₀ son de "+" de la Tabla 6); (2) un MAX% veces de 75%-250%, 250-500%, o 75%-500%; y/o (3) un % veces a 1,54 μm de 75%-250%, 250-500%, o 75%-500%. En algunas realizaciones, un compuesto activador de PKR tiene (1) un valor AC₅₀ de menos de 1,0 μm; (2) un MAX% veces de 75%-500%; y/o (3) un % veces a 1,54 μm de 75%-500%, obtenido en el protocolo de ensayo de luminiscencia con una cualquiera o más de PKR de tipo silvestre (wt), forma mutante G332S de PKR, o forma mutante R510Q de PKR. En algunas realizaciones, el compuesto activador de PKR tiene (1) un valor AC₅₀ de menos de 1,0 μm; (2) un MAX% veces de 75%-500%; y/o (3) un % veces a 1,54 μm de 75%-500%, obtenido en el protocolo de ensayo de luminiscencia con PKR tipo silvestre (wt). En algunas realizaciones, el compuesto activador de PKR tiene (1) un valor AC₅₀ de menos de 1,0 μm; (2) un MAX% veces de 75%-500%; y/o (3) un % veces a 1,54 μm de 75%-500%, obtenido en el protocolo de ensayo de luminiscencia con uno cualquiera o ambos de forma mutante G332S de PKR o forma mutante R510Q de PKR.

La fosforilación de adenosina-5'-difosfato (ADP) por diversos mutantes de PKR se determinó por el ensayo Glo Plus de quinasa (Promega) en presencia o ausencia de FBP [D-fructosa-1,6-difosfato; BOC Sciences, CAS: 81028-91-3] como sigue. A menos que se indique lo contrario, todos los reactivos fueron adquiridos de Sigma-Aldrich. Todos los reactivos se preparan en tampón que contiene 50 mM de Tris-HCl, 100 mM de KCl, 5 mM de MgCl₂, y 0,01% de Triton X100, 0,03% de BSA, y 1 mM de DTT. Se añadieron enzima y PEP [ácido pirúvico de fosfo(enol)] a 2x a todos los pocillos de una placa de ensayo listos que contienen diluciones en serie de compuestos de ensayo o vehículo DMSO. Las concentraciones de enzima finales para PKR (wt), PKR (R510Q), y PKR (G332S) fueron 0,8 nM, 0,8 nM, y 10 nM respectivamente. La concentración PEP final fue 100μm. La mezcla de Enzima/PEP se incubó con compuestos durante 30 minutos a TA antes de que el ensayo se inició con la adición de ADP 2x [Adenosina-5'-difosfato] y KinaseGloPlus. La concentración final de ADP era 100μm. La concentración final de quinasa GloPlus fue del 12,5%. Para los ensayos que contienen FBP, se añade el reactivo a 30μm al inicio de la reacción. Las reacciones se dejaron avanzar durante 45 minutos a TA hasta que la luminiscencia se registró por el BMG Pherastar FS Multilabel Reader. Todos los compuestos se ensayaron por triplicado a concentraciones que van desde 42,5μm a 2,2 nM en 0,83% de DMSO.

Los valores de luminiscencia se convirtieron al % de aumento de veces mediante la normalización a la media del control de DMSO y multiplicando por 100. Max, min, la pendiente y AC₅₀ se determinaron por el algoritmo estándar de cuatro parámetros de ajuste de ActivityBase XE Runner. los compuestos se evaluaron con tres parámetros - AC₅₀, MAX% veces, y % veces a 1,54 μm (Fig. 1). El valor AC₅₀ para un compuesto es la concentración (μm) correspondiente a la mitad de camino entre los valores máximo y mínimo de cuatro parámetros de ajuste de curva logística (es decir, en donde el % de aumento de veces a lo largo de los cuatro parámetros de ajuste de curva logística está a medio camino entre MAX% veces y MIN% veces (% veces punto medio)), MAX% veces es el más alto aumento en veces observado en cualquier concentración de compuesto, y % veces a 1,54 μm es el aumento en veces en una concentración del compuesto de 1,54 μm. El % de parámetro de veces a 1,54 μm fue seleccionado para capturar elementos tanto de la AC₅₀ como MAX% veces y para proporcionar una clasificación basada en tanto

ES 2 788 856 T3

potencia como efecto. La concentración de compuesto de 1,54 μm fue elegida como una que puede diferenciar de manera óptima el conjunto de compuestos basados en la gama de actividades observadas.

5 Tal como se expone en las Tablas 6 y 7 a continuación, los valores AC_{50} (columnas A, D, G) se definen como sigue: $\leq 0,1 \mu\text{m}$ (+++); $>0,1\mu\text{m}$ y $\leq 1,0 \mu\text{m}$ (++); $>1,0\mu\text{m}$ y $\leq 40 \mu\text{m}$ (+); $>40\mu\text{m}$ (0). Los valores de % veces Max (columnas B, E, H) se definen como sigue: $\leq 75\%$ (+); $>75\%$ y $\leq 250\%$ (++); $>250\%$ y $\leq 500\%$ (+++). % veces a valores de 1,54 μm (columnas C, F, I) se definen como sigue: $\leq 75\%$ (+); $>75\%$ y $\leq 250\%$ (++); $>250\%$ y $\leq 500\%$ (+++).

TABLA 6 - Datos biológicos

Ejemplo	PKRG332S			PKRR510Q			WT		
	Condiciones ¹			Condiciones ¹			Condiciones ¹		
	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1	++	++	++	+++	+++	+++	+++	++	++
2	+	++	++	+	+++	++	+	++	++
3 ^a	+	++	++	++	+++	++	+++	++	++
4 ^a				+	++	++	+	++	++
5 ^b	+	++	++	+	+++	++	++	++	++
6 ^b	0			0			+	++	++
7	+++			++			++	++	++
8							+++	+++	+++
9							+++	++	++
10							+++	+++	++
11							++	+++	++
12							++	+++	+++
13							++	+++	++
14	++	++	++	+	+++	++	++	+++	+++
15	0	++	++	+	+++	++	++	++	++
16	++	++	++	+	+++	++	++	+++	++
17							++	++	++
18	0	++	++	+++	++	++			
19	0	++	++	++	+++	++	++	++	++
20	++	++	++	+	+++	++	++	+++	++
21							+	++	++
22							++	+++	+++
23							++	+++	+++
24							++	+++	++
25							++	+++	++
26	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
27	+++	++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++
28	+++	++	++	+	+++	++	++	+++	++
29	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
30	++	++	++	++	+++	+++	++	+++	+++
31	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
32	0	++	++	+++	++	++	+++	++	++
33c	0	++	++	+	+++	++	+	++	++
34c	++	++	++	+++	+++	+++	+++	++	++
35	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	++	++
36	0	++	++	+	++	++	++	++	++
37	0	++	++	+++	+++	+++	++	++	++
38									
39	+++	++	++	++	+++	+++	++	+++	+++
40				+	+++	++			
41d	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
42d	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
43	++	++	++	+	+++	+++	++	+++	+++
44e	+	++	++	0	++	++	+	++	++
45e	++	++	++	+	+++	++	++	+++	++
46	0	++	++	0	++	++	+++	++	++
47	0	++	++	+	+++	++	++	++	++
48	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

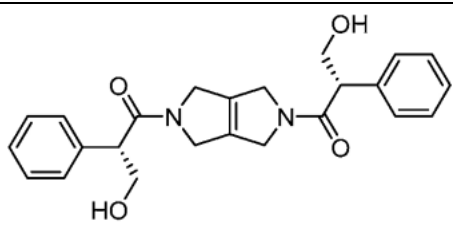
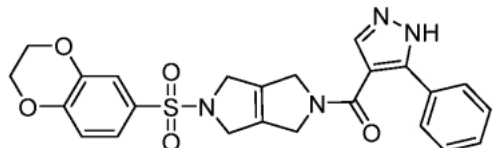
(continúa)

Ejemplo	PKRG332S			PKRR510Q			WT		
	Condiciones ¹			Condiciones ¹			Condiciones ¹		
	A	B	C	D	E	F	G	H	I
49	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
50	++	++	++	++	+++	+++	++	+++	++
51	++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
52	++	++	++	+	+++	++	++	++	++
53	0	++	++	+	++	++	++	++	++
54				+	+++	++	+	+++	++
55									
56	0	++	++	+	++	++			
57	+++	++	++	++	++	+			
58	+++	++	++	++	+++	++			

^a Los compuestos **3** y **4** son enantiómeros, pero estereoquímica absoluta es indeterminada; los compuestos **5** y **6** son enantiómeros, pero estereoquímica absoluta es indeterminada; los compuestos **33** y **34** son enantiómeros, pero estereoquímica absoluta es indeterminada; los compuestos **41** y **42** son enantiómeros, pero estereoquímica absoluta es indeterminada; los compuestos **44** y **45** son enantiómeros, pero estereoquímica absoluta es indeterminada.

¹A - AC50 LUM KGP FBP AC₅₀ μM gmedia;
 B - AC50 LUM KGP FBP MAX% veces media;
 C - AC50 LUM KGP FBP% veces a 1,54μm media
 D - AC50 LUM KGP woFBP AC₅₀ μM gmedia;
 E - AC50 LUM KGP woFBP MAX% veces media;
 F - AC50 LUM KGP woFBP% veces a 1,54μm media
 G - AC50 LUM KGP woFBP AC₅₀ μM gmedia;
 H - AC50 LUM KGP woFBP MAX% veces media;
 I - AC50 LUM KGP woFBP% veces a 1,54μm media.

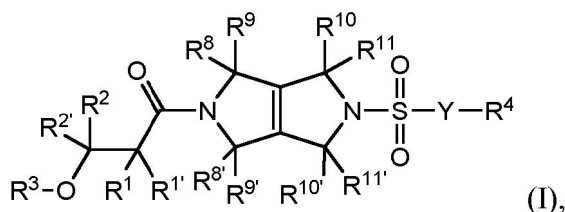
TABLA 7 - Datos biológicos de compuestos adicionales.

Ejemplo	Estructura	PKRG332S	PKRR510Q
		Condiciones ¹	
		A	D
59		0	0
60		0	0

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

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en donde:

Y es un enlace, $-(CR^5R^5)t-$, $-NR^5(CR^5R^5)t-$, o $-O-$;

cada R^1 , $R^{1'}$, R^2 y $R^{2'}$ es independientemente $-H$, $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-(C_2-C_6)$ alqueno, $-(C_2-C_6)$ alquino, $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo, $-(C_4-C_8)$ cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, halógeno, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^5$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^5$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)R^5$, $-C(O)R^5$, o $-C(O)OR^5$, en donde cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, halógeno, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^5$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^5$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)R^5$, $-C(O)R^5$ y $-C(O)OR^5$;

o R^1 y $R^{1'}$ o R^2 y $R^{2'}$, junto con el átomo al que están unidos, pueden combinarse para formar un anillo $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo, heterociclo, (C_5-C_8) espirociclo o espiroheterociclo de 5 a 8 miembros;

o R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que están unidos, pueden combinarse para formar un $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo o un heterociclo de 3 a 8 miembros;

R^3 es independientemente $-H$, $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-(C_2-C_6)$ alqueno, $-(C_2-C_6)$ alquino, $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo, $-(C_4-C_8)$ cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^5$, $-C(O)R^5$, o $-C(O)OR^5$, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, halógeno, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^5$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^5$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)R^5$, $-C(O)R^5$ y $-C(O)OR^5$;

o R^2 y R^3 , junto con los átomos a los que están unidos, pueden combinarse para formar un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros;

o R^1 y R^3 , junto con los átomos a los que están unidos, pueden combinarse para formar un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros;

R^4 es $-H$, $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-(C_2-C_6)$ alqueno, $-(C_2-C_6)$ alquino, $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo, $-(C_4-C_8)$ cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, halógeno, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^5$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^5$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)R^5$, $-C(O)R^5$, $O-C(O)OR^5$, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, halógeno, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^5$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^5$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)R^5$, $-C(O)R^5$ y $-C(O)OR^5$;

cada R^5 y $R^{5'}$ es independientemente, en cada ocasión, $-H$, $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-(C_2-C_6)$ alqueno, $-(C_2-C_6)$ alquino, $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo, $-(C_4-C_8)$ cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, halógeno, $-CN$, $-OR^6$, $-SR^6$, $-NO_2$, $-NR^6R^6$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)_2NR^6R^6$, $-S(O)R^6$, $-S(O)NR^6R^6$, $-NR^6S(O)_2R^6$, $-NR^6S(O)R^6$, $-C(O)R^6$, o $-C(O)OR^6$, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, halógeno, $-CN$, $-R^6$, $-OR^6$, $-SR^6$, $-NO_2$, $-NR^6R^6$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)_2NR^6R^6$, $-S(O)R^6$, $-S(O)NR^6R^6$, $-NR^6S(O)_2R^6$, $-NR^6S(O)R^6$, $-C(O)R^6$ y $-C(O)OR^6$;

o dos R^5 en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de arilo opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ; o dos R^5 en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ; o dos R^5 en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo (C_3-C_8) cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ;

o dos R^5 en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ; o dos R^5 en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de arilo opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ; o dos R^5 en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ; o dos R^5 en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo (C_3-C_8) cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ; o dos R^5 en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ;

cada R^6 y $R^{6'}$ es independientemente, en cada aparición, $-H$, $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-(C_2-C_6)$ alqueno, $-(C_2-$

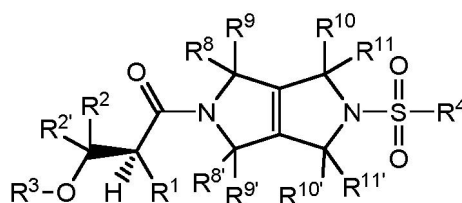
C₆)alquinilo, -(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₄-C₈)cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halógeno, -CN, -OR⁷, -SR⁷, -NO₂, -NR⁷R^{7'}, -S(O)₂R⁷, -S(O)₂NR⁷R^{7'}, -S(O)R⁷, -S(O)NR⁷R^{7'}, -NR⁷S(O)₂R^{7'}, -NR⁷S(O)R^{7'}, -C(O)R⁷, o -C(O)OR⁷, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, halógeno, -CN, -R⁷, -OR⁷, -SR⁷, -NO₂, -NR⁷R^{7'}, -S(O)₂R⁷, -S(O)₂NR⁷R^{7'}, -S(O)R⁷, -S(O)NR⁷R^{7'}, -NR⁷S(O)₂R^{7'}, -NR⁷S(O)R^{7'}, -C(O)R⁷ y -C(O)OR⁷;

cada R⁷ y R^{7'} es independientemente, en cada ocasión, -H, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alquenilo, -(C₂-C₆)alquinilo, -(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₄-C₈)cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, -S(O)₂H, -S(O)₂NH₂, -S(O)H, -S(O)NH₂, -NHS(O)₂H, -NHS(O)H, -C(O)H, o -C(O)OH, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado del grupo que consiste en oxo, halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, -S(O)₂H, -S(O)₂NH₂, -S(O)H, -S(O)NH₂, -NHS(O)₂H, -NHS(O)H, -C(O)H, y -C(O)OH;

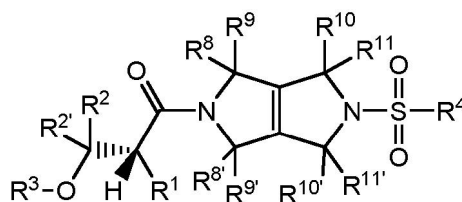
cada R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'}, R¹⁰, R^{10'}, R¹¹ y R^{11'} es independientemente, en cada ocasión, -H, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alquenilo, -(C₂-C₆)alquinilo, -(C₃-C₈)cicloalquilo, o-(C₄-C₈)cicloalquenilo, donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, halógeno, CN, -R⁷, -OR⁷, -SR⁷, -NO₂, -NR⁷R^{7'}, -S(O)₂R⁷, -S(O)₂NR⁷R^{7'}, -S(O)R⁷, -S(O)NR⁷R^{7'}, -NR⁷S(O)₂R^{7'}, -NR⁷S(O)R^{7'}, -C(O)R⁷, y -C(O)OR⁷;

y
t es 0, 1, 2, o 3.

2. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la Fórmula (Ia-1):

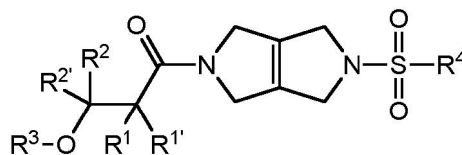


3. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la Fórmula (Ia-2):



(Ia-2).

4. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la Fórmula (Ic):



(Ic).

5. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 4, en donde R¹ y R^{1'} son cada uno independientemente hidrógeno, -(C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, o en donde R¹ y R^{1'}, tomados junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un -(C₃-C₄)cicloalquilo opcionalmente sustituido.

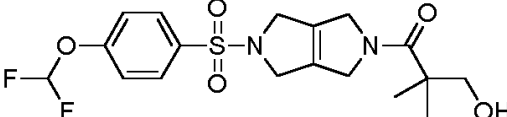
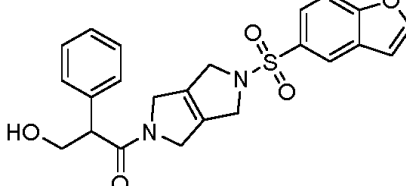
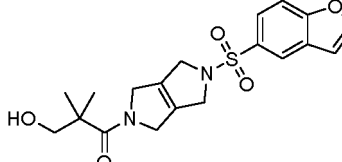
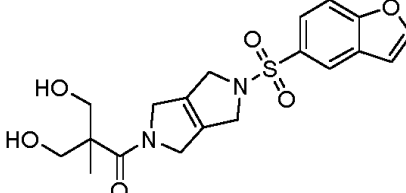
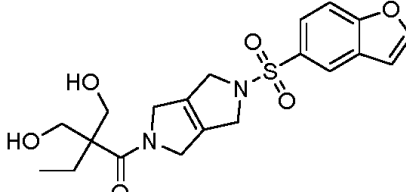
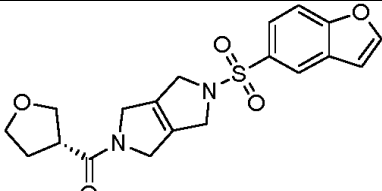
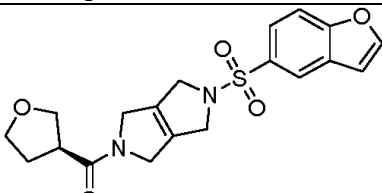
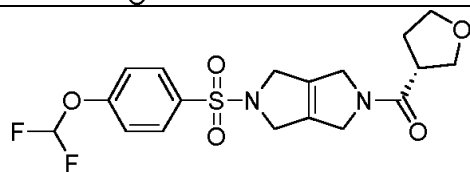
6. El compuesto de la reivindicación 2 o la reivindicación 3, en el que R es -(C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R¹ y R³, tomados junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido.

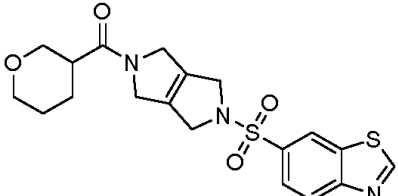
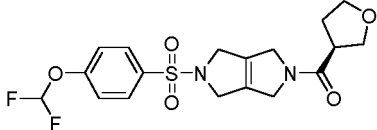
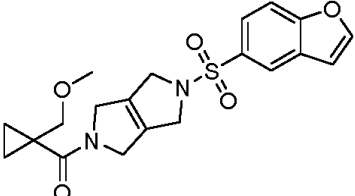
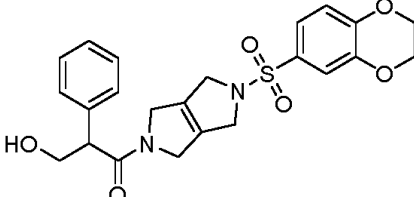
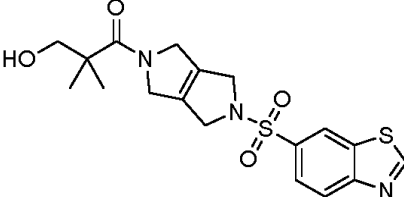
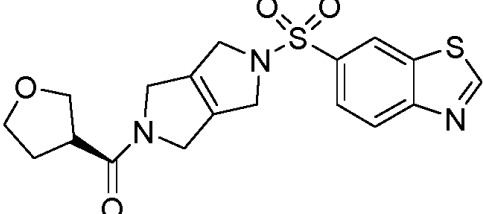
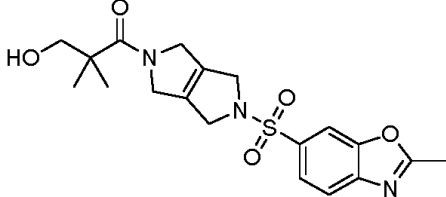
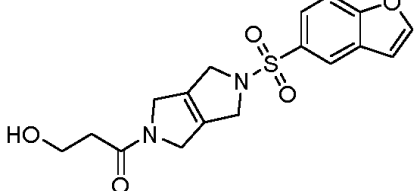
8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R³ es hidrógeno o -(C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido.
- 5 9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que R² y R^{2'} son cada uno independientemente hidrógeno o -(C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido .
10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que R⁴ es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.
- 10 11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que cada R⁵ es independientemente -H o -(C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido, o dos R⁵ en átomos adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos, formar un anillo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.
- 15 12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que cada R⁶ es independientemente -(C₁-C₆)alquilo.
13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que:
- 20 Y, si está presente, es un enlace;
R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -(C₁-C₆) alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;
R^{1'}, si está presente, se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, y -(C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido;
- 25 o R¹ y R^{1'}, tomados junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un -(C₃-C₄)cicloalquilo opcionalmente sustituido;
R² y R^{2'} son cada uno independientemente hidrógeno o metilo;
R³ es hidrógeno o metilo;
- 30 o R¹ y R³, tomados junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido;
R⁴ es arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, en donde el arilo o el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -R⁵ y -OR⁵;
- 35 cada R⁵ es independientemente -H o -(C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido;
o dos R⁵ en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;
- 40 cada R⁶ es independientemente -(C₁-C₆)alquilo; y
cada R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'}, R¹⁰, R^{10'}, R¹¹ y R^{11'}, si están presentes, es hidrógeno.
14. El compuesto de la reivindicación 13, en donde:
- 45 Y, si está presente, es un enlace;
R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo opcionalmente sustituido con -OR⁵, etilo, arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido;
- 50 R^{1'}, si está presente, se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y metilo;
o R¹ y R^{1'}, tomados junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un ciclopropilo opcionalmente sustituido;
- 55 R² y R^{2'} son cada uno independientemente hidrógeno o metilo;
R³ es hidrógeno o metilo;
- 60 o R¹ y R³, tomados junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido;
R⁴ es arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, en donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -R⁵ y -OR⁵;
- 65 cada R⁵ es independientemente -H o -(C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido;
o dos R⁵ en átomos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;
- 65 cada uno de cada R⁶ es independientemente -(C₁-C₆)alquilo ; y
cada uno de R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'}, R¹⁰, R^{10'}, R¹¹ y R^{11'}, si están presentes, es hidrógeno.
15. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste de:

Ejemplo	Estructura	Nombre
2		(R)-1-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-ona
4		(S)-1-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)propan-1-ona
5		(R)-5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrol-2(1H)-il-(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanona
6		(S)-5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrol-2(1H)-il-(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanona

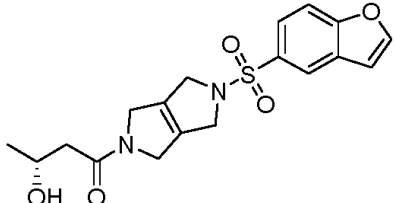
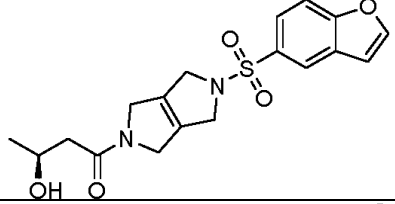
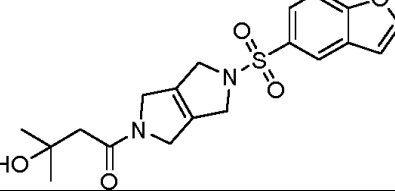
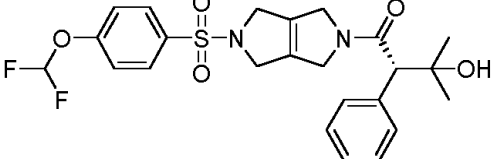
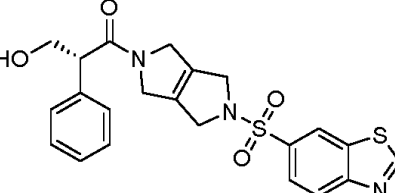
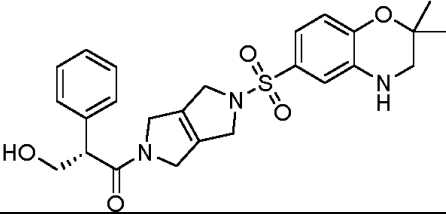
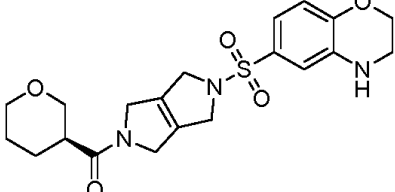
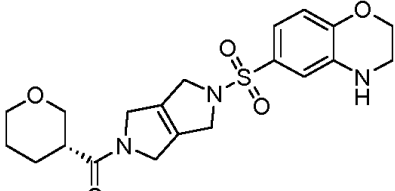
(continúa)

Ejemplo	Estructura	Nombre
7		1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-ona
8		1-(5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-ona
9		1-(5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-ona
10		1-(5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropan-1-ona
11		1-(5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-2,2-bis(hidroximetil)butan-1-ona
12		(R)-5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il(tetrahidrofuran-3-il)metanona
13		(S)-5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il(tetrahidrofuran-3-il)metanona
14		(R)-5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il(tetrahidrofuran-3-il)metanona

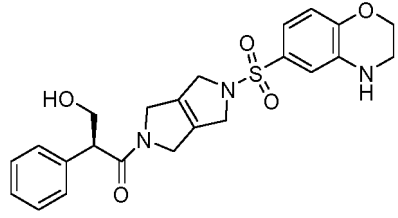
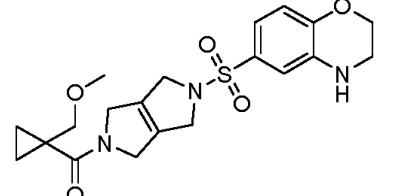
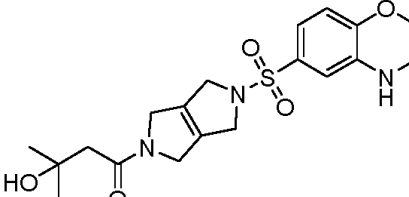
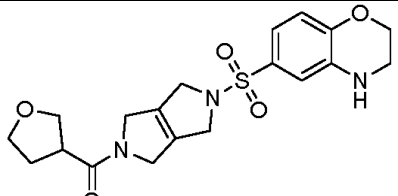
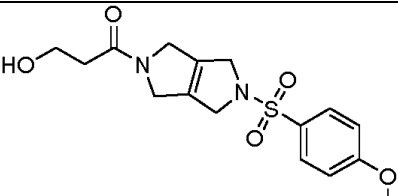
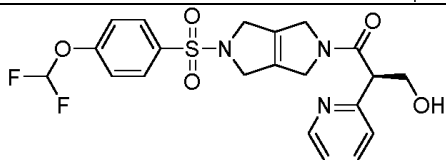
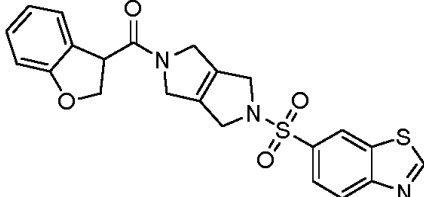
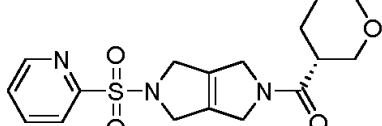
(continúa)

Ejemplo	Estructura	Nombre
15		(5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol-2(1H)-il)(tetrahydro-2H-piran-3-il)metanona
16		(S)-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol-2(1H)-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanona
17		(5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol-2(1H)-il)(metoximetil)ciclopropil)metanona
18		1-(5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-ona
19		1-(5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-ona
20		(R)-(5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol-2(1H)-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanona
21		3-hidroxi-2,2-dimetil-1-(5-((2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol-2(1H)-il)propan-1-ona
22		1-(5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol-2(1H)-il)-3-hidroxiopropan-1-ona

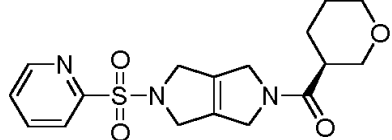
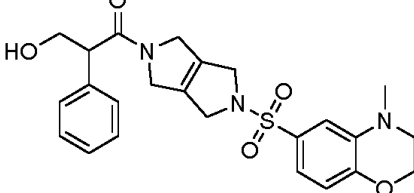
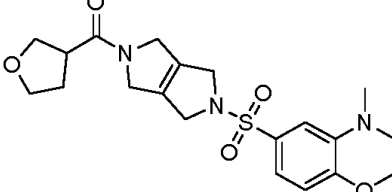
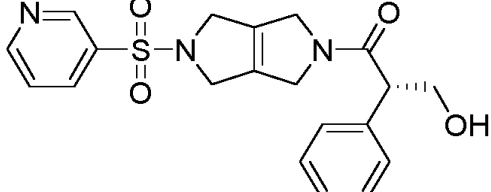
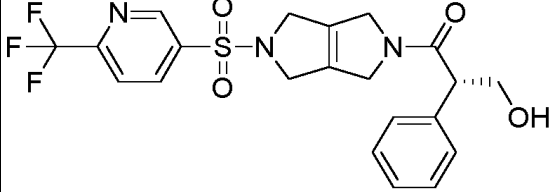
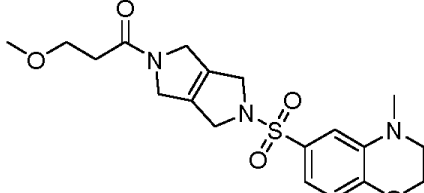
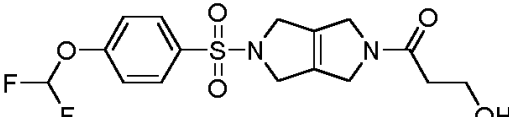
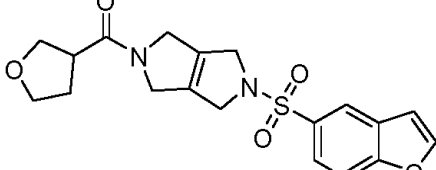
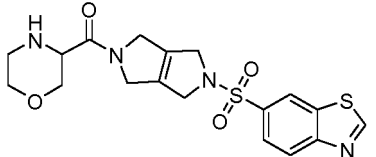
(continúa)

Ejemplo	Estructura	Nombre
23		(R)-1-(5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirroló[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-1-butano
24		(S)-1-(5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirroló[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-1-butano
25		1-(5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirroló[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-3-metil-1-butano
28		(S)-1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirroló[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-3-metil-2-fenil-1-butano
30		(R)-1-(5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirroló[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropano
32		(S)-1-(5-((2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirroló[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropano
33		(S)-5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirroló[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanona
34		(R)-5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirroló[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanona

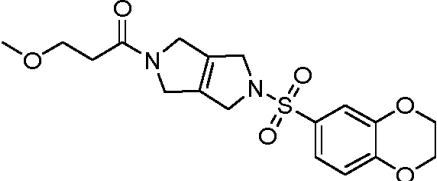
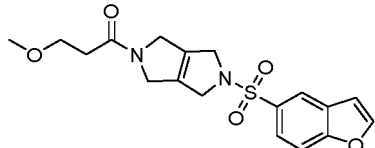
(continúa)

Ejemplo	Estructura	Nombre
35		(S)-1-(5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-ona
36		(5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(1-(metoximetil)ciclopropil)metanona
38		1-(5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-3-metilbutan-1-ona
39		(5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanona
40		3-hidroxi-1-(5-((4-metoxifenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)propan-1-ona
42		(R)-1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)propan-1-ona
43		(5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2,3-dihidrobenzofuran-3-il)metanona
44		(R)-5-(piridin-2-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanona

(continúa)

Ejemplo	Estructura	Nombre
45		(S)-(5-(piridin-2-il) sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanona
46		3-hidroxi-1-(5-((4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il) sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-2-fenilpropan-1-ona
47		(5-((4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il) sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanona
50		(2S)-3-hidroxi-2-fenil-1-[5-(piridina-3-sulfonil)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]propan-1-ona
52		(2S)-3-hidroxi-2-fenil-1-(5-{[6-(trifluorometil)piridin-3-il] sulfonil}-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il)propan-1-ona
53		3-metoxi-1-(5-((4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il) sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)propan-1-ona;and
54		1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil) sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroxiopropan-1-ona.
55		(5-(benzofuran-5-il) sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanona
56		(5-(benzo[d]tiazol-6-il) sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(morfolin-3-il)metanona

(continúa)

Ejemplo	Estructura	Nombre
57		1-(5-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-metoxipropan-1-ona; y
58		1-(5-(benzofuran-5-ylsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-metoxipropan-1-ona

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

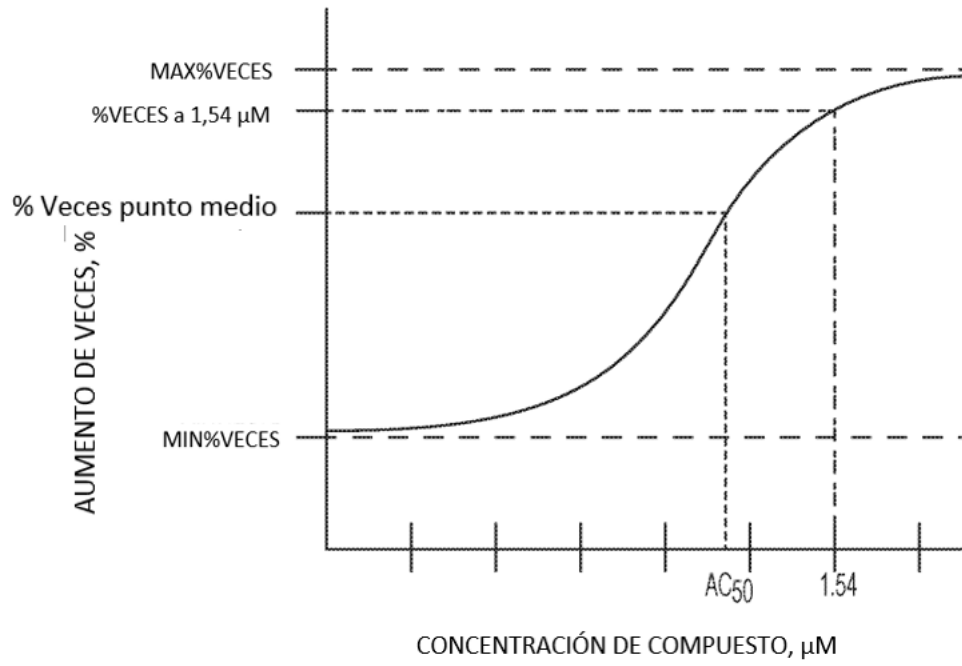


FIG. 1