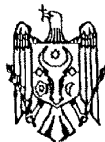




MD/EP 3483164 T2 2020.07.31

## REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat  
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3483164 (13) T2

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

## (12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

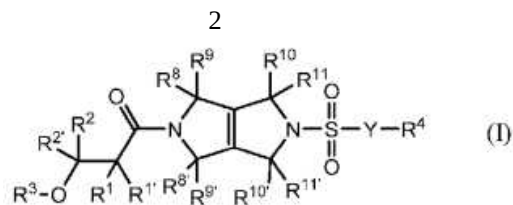
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(21) Numărul de depozit: e 2019 0592</p> <p>(22) Data de depozit: 2018.03.20</p> <p>(96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 18209919.2, 2018.03.20</p> <p>(97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3483164, 2020.03.04</p> <p>(31) Numărul cererii prioritare: 201762473751 P</p> <p>(32) Data de depozit a cererii prioritare: 2017.03.20</p> <p>(33) Țara cererii prioritare: US</p> | <p>(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 07/2020, 2020.07.31</p> <p>(80) Data publicării mențiunii eliberării de către OEB: EPB nr. 10/2020, 2020.03.04</p> <p>(82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 09/2019, 2019.09.30</p> |
| <p>(71) Solicitant: Forma Therapeutics, Inc., US</p> <p>(72) Inventatori: ERICSSON Anna, US; GREEN Neal, US; GUSTAFSON Gary, US; HAN Bingsong, US; LANCIA JR. David R, US; MITCHELL Lorna, US; RICHARD David, US; SHELEKHIN Tatiana, US; SMITH Chase C., US; WANG Zhongguo, US; ZHENG Xiaozhang, US</p> <p>(73) Titular: Forma Therapeutics, Inc., US</p> <p>(74) Mandatar autorizat: PARASCA Dumitru</p>                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

## (54) Compoziții pirololpirolice ca activatori ai piruvat kinazei (PKR)

## (57) Rezumat:

1

Divulgarea se referă la modularea piruvat kinazei și furnizează noi compuși chimici utili ca activatori de PKR, ca și diferite utilizări ale acestor compuși. Compușii care activează PKR sunt utili în tratamentul bolilor și tulburărilor asociate cu PKR și/sau PKM2, cum ar fi deficiența de piruvat kinază, boala celulei seceră (SCD), și talasemia.



Revendicări: 16

Figuri: 1

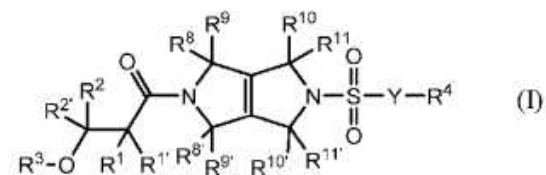
MD/EP 3483164 T2 2020.07.31

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

1

The disclosure relates to modulating pyruvate kinase and provides novel chemical compounds of formula (I) useful as activators of PKR, as well as various uses of these compounds. PKR activating compounds are useful in the treatment of diseases and disorders associated with PKR and/or PKM2, such as pyruvate kinase deficiency (PKD), sickle cell disease (SCD), and thalassemia.

2



Claims: 16

Fig.: 1

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

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

**DOMENIUL TEHNIC**

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

**FUNDAL**

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

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

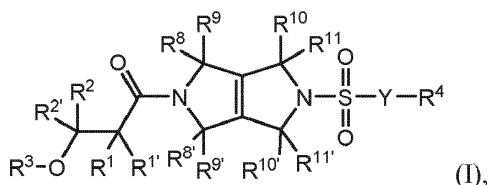
În prezent, nu există tratament definitiv pentru PKD severă (Cazzola, Haematologica 2005, 90:1). Deși splenectomia poate fi utilă clinic la pacienții cu boală severă, în unele cazuri, este necesar transplant hematopoietic alogen (Tanphaichitr et al, Bone Marrow Transplant 2000, 26:689). La acești pacienți,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

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

**REZUMAT**

Realizările a prezentei invenții sunt stabilite în revendicările anexate.

Intr-un aspect, invenția furnizează un compus cu Formula I:



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

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

fiecare  $R^1$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ , și  $R^2$  este în mod independent  $-H$ ,  $-alchil(C_1-C_6)$ ,  $-alchenil(C_2-C_6)$ ,

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

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

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

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

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

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

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

30 fiecare  $R^5$  și  $R^5$  este în mod independent, la fiecare apariție,  $-H$ ,  $-alchil(C_1-C_6)$ ,  $-alchenil(C_2-C_6)$ ,  $-alchinil(C_2-C_6)$ ,  $-cicloalchil(C_3-C_8)$ ,  $-cicloalchenil(C_4-C_8)$ , heterociclil, aril, heteroaril, halogen,  $-CN$ ,  $-OR^6$ ,  $-SR^6$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^6R^6$ ,  $-S(O)_2R^6$ ,  $-S(O)_2NR^6R^6$ ,  $-S(O)R^6$ ,  $-S(O)NR^6R^6$ ,  $-NR^6S(O)_2R^6$ ,  $-NR^6S(O)R^6$ ,  $-C(O)R^6$ , sau  $-C(O)OR^6$ , în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, cicloalchenil, heterociclil, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen,  $-CN$ ,  $-R^6$ ,  $-OR^6$ ,  $-SR^6$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^6R^6$ ,  $-S(O)_2R^6$ ,  $-S(O)_2NR^6R^6$ ,  $-S(O)R^6$ ,  $-S(O)NR^6R^6$ ,  $-NR^6S(O)_2R^6$ ,  $-NR^6S(O)R^6$ ,  $-C(O)R^6$ , și  $-C(O)OR^6$ ;

35 sau doi  $R^5$  pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel aril substituit opțional cu unul sau mai mulți  $R^6$ ; sau doi  $R^5$  pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel heteroaril substituit opțional cu unul sau mai mulți  $R^6$ ; sau doi  $R^5$  pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel cicloalchil( $C_3-C_8$ ) substituit opțional cu unul sau mai mulți  $R^6$ ; sau doi  $R^5$  pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel heterocicloalchil substituit opțional cu unul sau mai mulți  $R^6$ ;

40 sau doi  $R^5$  pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel aril substituit opțional cu unul sau mai mulți  $R^6$ ; sau doi  $R^5$  pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel heteroaril substituit opțional cu unul sau mai mulți  $R^6$ ; sau doi  $R^5$  pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel cicloalchil( $C_3-C_8$ ) substituit opțional cu unul sau mai mulți  $R^6$ ; sau doi  $R^5$  pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel heterocicloalchil substituit opțional cu unul sau mai mulți  $R^6$ ;

45 fiecare  $R^6$  și  $R^6$  este în mod independent, la fiecare apariție,  $-H$ ,  $-alchil(C_1-C_6)$ ,  $-alchenil(C_2-C_6)$ ,  $-alchinil(C_2-C_6)$ ,  $-cicloalchil(C_3-C_8)$ ,  $-cicloalchenil(C_4-C_8)$ , heterociclil, aril, heteroaril, halogen,  $-CN$ ,  $-OR^7$ ,  $-SR^7$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^7R^7$ ,  $-S(O)_2R^7$ ,  $-S(O)_2NR^7R^7$ ,  $-S(O)R^7$ ,  $-S(O)NR^7R^7$ ,  $-NR^7S(O)_2R^7$ ,  $-NR^7S(O)R^7$ ,  $-C(O)R^7$ , și  $-C(O)OR^7$ ;

50 sau doi  $R^6$  pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel aril substituit opțional cu unul sau mai mulți  $R^7$ ; sau doi  $R^6$  pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel heteroaril substituit opțional cu unul sau mai mulți  $R^7$ ; sau doi  $R^6$  pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel cicloalchil( $C_3-C_8$ ) substituit opțional cu unul sau mai mulți  $R^7$ ; sau doi  $R^6$  pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel heterocicloalchil substituit opțional cu unul sau mai mulți  $R^7$ ;

55 fiecare  $R^7$  și  $R^7$  este în mod independent, la fiecare apariție,  $-H$ ,  $-alchil(C_1-C_6)$ ,  $-alchenil(C_2-C_6)$ ,  $-alchinil(C_2-C_6)$ ,  $-cicloalchil(C_3-C_8)$ ,  $-cicloalchenil(C_4-C_8)$ , heterociclil, aril, heteroaril, halogen,  $-CN$ ,  $-OR^7$ ,  $-SR^7$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^7R^7$ ,  $-S(O)_2R^7$ ,  $-S(O)_2NR^7R^7$ ,  $-S(O)R^7$ ,  $-S(O)NR^7R^7$ ,  $-NR^7S(O)_2R^7$ ,  $-NR^7S(O)R^7$ ,  $-C(O)R^7$ , și  $-C(O)OR^7$ ;

- NR<sup>7</sup>S(O)R<sup>7</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, sau -C(O)OR<sup>7</sup>, în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, cicloalchenil, heterociclicil, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -R<sup>7</sup>, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -S(O)R<sup>7</sup>, -S(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)R<sup>7</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, și -C(O)OR<sup>7</sup>;
- 5 fiecare R<sup>7</sup> și R<sup>7</sup> este în mod independent, la fiecare apariție, -H, -alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -alchenil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -alchinil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -cicloalchil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -cicloalchenil(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>), heterociclicil, aril, heteroaril, halogen, -CN, -OH, -SH, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>H, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)H, -S(O)NH<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>H, -NHS(O)H, -C(O)H, sau -C(O)OH, în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, cicloalchenil, heterociclicil, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -OH, -SH, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>H, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)H, -S(O)NH<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>H, -NHS(O)H, -C(O)H, și -C(O)OH;
- 10 fiecare R<sup>8</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, și R<sup>11</sup> este în mod independent, la fiecare apariție, -H, -alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -alchenil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -alchinil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -cicloalchil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), sau -cicloalchenil(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>), în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil și cicloalchenil, este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -R<sup>7</sup>, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -S(O)R<sup>7</sup>, -S(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)R<sup>7</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, and -C(O)OR<sup>7</sup>; și
- 15 t este 0, 1, 2, sau 3.
- 20 Intr-un alt aspect, invenția furnizează o compoziție farmaceutică, care cuprinde un compus cu formula I definit mai sus sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și un purtător acceptabil farmaceutic.
- Sunt divulgați aici compuși care activează PKR. Compușii care activează PKR divulgați aici pot crește activitatea enzimelor de tip sălbatic și PK mutante în testele biochimice divulgate aici (de ex., Exemplul 47). Datele de la compușii care activează PKR de aici, au ilustrat potențialul acestor compuși de a reface activitatea căilor glicolitice la pacienții cu deficiențe PK, cu scopul de a furniza beneficii clinice. Compușii divulgați aici sunt utili în tratamentul bolilor sau tulburărilor asociate cu funcția kinază piruvată. De exemplu, compușii care activează PKR divulgați pot fi utili în tratamentul bolilor, incluzând dar fără a se limita la, PKD, boala celulei seceră (SCD) (de ex., anemia celulei seceră), și talasemia (de ex., beta-talasemia). În alte realizări, compușii pot fi utili în tratamentul altor indicații legate de modularea kinazei piruvate.
- 25 Dacă nu s-a indicat altfel în acest document, fiecare apariție a lui R<sup>7</sup> și R<sup>7</sup> divulgată în acest document pentru fiecare din R<sup>6</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, și R<sup>11</sup> este selectată în mod independent dintre oricare din valorile enumerate posibile ale lui R<sup>7</sup> și R<sup>7</sup>. De exemplu, valoarea R<sup>7</sup> poate avea o valoare diferită pentru fiecare dintre R<sup>6</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, și R<sup>11</sup> dacă nu s-a indicat altfel în acest document.
- 30 Prezentă divulgare furnizează de asemenea compuși cu Formula (I) și săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, în care:
- 40 Y este o legătură;  
R<sup>1</sup> este selectat din grupul constând din -H, -alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril cu 6 membri, și heteroaril cu 6 membri;  
R<sup>1</sup> este selectat din grupul constând din -H și -alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);  
sau R<sup>1</sup> și R<sup>1</sup>, împreună cu atomul la care ei sunt atașați, pot să se combine pentru a forma un -cicloalchil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) sau un heterociclu cu 3 până la 8 membri;
- 45 fiecare R<sup>2</sup> și R<sup>2</sup> este selectat în mod independent din grupul constând din -H și -alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);  
R<sup>3</sup> este -H sau -alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);  
sau R<sup>1</sup> și R<sup>3</sup>, împreună cu atomul la care ei sunt atașați, pot să se combine pentru a forma un inel heterociclic cu 5 până la 8 membri, opțional fuzionat la un inel aril sau heteroaril;
- 50 R<sup>4</sup> este aril cu 6 până la 10 membri sau heteroaril cu 6 până la 10 membri, fiecare substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -R<sup>5</sup>, -OR<sup>5</sup>, sau -NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>;  
fiecare R<sup>5</sup> și R<sup>5</sup> este în mod independent, la fiecare apariție, -H, -alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) substituit opțional cu unul sau mai mulți halogeni, -OR<sup>6</sup>, sau -NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>;
- 55 sau doi R<sup>5</sup> pe atomi adiacenți din R<sup>4</sup> împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează opțional un inel heterocicloalchil cu 5 sau 6 membri substituit opțional cu unul sau mai mulți R<sup>6</sup>;  
fiecare R<sup>6</sup> este în mod independent, la fiecare apariție, -H, -alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -alchenil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -alchinil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -cicloalchil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -cicloalchenil(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>), heterociclicil, aril, heteroaril, halogen, -CN, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -S(O)R<sup>7</sup>, -S(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)R<sup>7</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, sau -C(O)OR<sup>7</sup>, în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, cicloalchenil, heterociclicil, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai
- 60

- mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -R<sup>7</sup>, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -S(O)R<sup>7</sup>, -S(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)R<sup>7</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, și -C(O)OR<sup>7</sup>;
- 5 fiecare R<sup>7</sup> și R<sup>7'</sup> este în mod independent, la fiecare apariție, -H, -alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -alchenil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -alchinil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -cicloalchil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -cicloalchenil(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicilil, aril, heteroaril, halogen, -CN, -OH, -SH, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>H, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)H, -S(O)NH<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>H, -NHS(O)H, -C(O)H, sau -C(O)OH, în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, cicloalchenil, heterocicilil, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -OH, -SH, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>H, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)H, -S(O)NH<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>H, -NHS(O)H, -C(O)H, și -C(O)OH;
- 10 fiecare R<sup>8</sup>, R<sup>8'</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>10'</sup>, R<sup>11</sup>, și R<sup>11'</sup> este în mod independent, la fiecare apariție, -H sau -alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -OH, -SH, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>H, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)H, -S(O)NH<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>H, -NHS(O)H, -C(O)H, sau și -C(O)OH.
- 15 De exemplu, prezenta divulgare se referă la compuși cu Formula I și săruri acceptabile farmaceutice ale acestora, în care:

- Y este o legătură;
- 20 fiecare R<sup>1</sup> și R<sup>1'</sup> este selectat în mod independent din grupul constând din -H, -alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril, și heteroaril, în care fiecare alchil, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -R<sup>5</sup>, -OR<sup>5</sup>, -SR<sup>5</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -S(O)R<sup>5</sup>, -S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>5</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, și -C(O)OR<sup>5</sup>;
- 25 sau R<sup>1</sup> și R<sup>1'</sup>, împreună cu atomul la care ei sunt atașați, pot să se combine pentru a forma un inel -cicloalchil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterociclu, spirociclu(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>) sau spiroheterociclu cu 5 până la 8 membri; fiecare R<sup>2</sup> și R<sup>2'</sup> este selectat în mod independent din grupul constând din -H și -alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -R<sup>5</sup>, -OR<sup>5</sup>, -SR<sup>5</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -S(O)R<sup>5</sup>, -S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>5</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, și -C(O)OR<sup>5</sup>;
- 30 R<sup>3</sup> este în mod independent -H, -alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -alchenil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -alchinil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -cicloalchil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -cicloalchenil(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicilil, aril, heteroaril, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -S(O)R<sup>5</sup>, -S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, sau -C(O)OR<sup>5</sup>, în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, cicloalchenil, heterocicilil, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -R<sup>5</sup>, -OR<sup>5</sup>, -SR<sup>5</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -S(O)R<sup>5</sup>, -S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>5</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, și -C(O)OR<sup>5</sup>;
- 35 sau R<sup>1</sup> și R<sup>3</sup>, împreună cu atomul la care ei sunt atașați, pot să se combine pentru a forma un inel heterociclic cu 5 până la 8 membri, fuzionat opțional la un inel aril sau heteroaril; R<sup>4</sup> este aril cu 6 până la 10 membri sau heteroaril cu 6 până la 10 membri, fiecare substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -R<sup>5</sup>, -OR<sup>5</sup> sau -NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>;
- 40 fiecare R<sup>5</sup> și R<sup>5'</sup> este în mod independent, la fiecare apariție, -H, -alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -OR<sup>6</sup>, sau -NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>; sau oricare doi R<sup>5</sup> pe atomi adiacenți din R<sup>4</sup>, împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel heterocicloalchil 5 sau cu 6 membri substituit opțional cu unul sau mai mulți R<sup>5</sup>;
- 45 fiecare R<sup>6</sup> este în mod independent, la fiecare apariție, -H sau -alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); și fiecare R<sup>8</sup>, R<sup>8'</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>10'</sup>, R<sup>11</sup>, și R<sup>11'</sup> este în mod independent, la fiecare apariție, -H.
- În unii Compuși care activează PKR, R<sup>4</sup> este aril sau heteroaril cu 6 membri substituit cu doi -R<sup>5</sup>, selectați din grupul constând din -OR<sup>6</sup> și -NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, pe atomi adiacenți din R<sup>4</sup>, care împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel heterocicloalchil fuzionat la R<sup>4</sup> care este substituit opțional cu unul sau mai mulți R<sup>6</sup>, selectați din grupul constând din -H și -alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

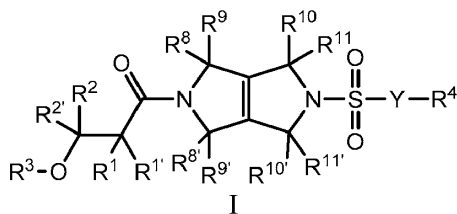
## **SCURTĂ DESCRIERE A DESENELOR**

**FIG. 1** prezintă un exemplu de curbă doză-răspuns pentru compușii divulgați în acest document. Curbele doză-răspuns pot fi generate utilizând algoritmul standard de fitare, cu patru parametri, al ActivityBase XE Runner pentru a determina % Nr. de ori MAX, % Nr. de ori MIN, panta și  $AC_{50}$ . % Nr. de ori MAX este cel mai mare % Nr. de ori de creștere observat la orice concentrație de compus, și %Nr de ori MIN este cel mai scăzut % Nr. de ori de creștere observat la orice concentrație de compus. Valoarea  $AC_{50}$  pentru un compus este concentrația ( $\mu M$ ) corespunzătoare la media între valorile maximă și minimă ale fitării curbei logistice de patru parametri (adică, la care % nr de ori de creștere de-a lungul curbei logistice de patru parametri este la jumătatea dintre % Nr. de ori MAX și %Nr de ori MIN (% Nr de ori mediu). Un alt parametru util pentru evaluarea compușilor din această divulgare este % Nr. de ori@1,54  $\mu M$ , care este % Nr de ori de creștere la o concentrație a compusului de 1,5  $\mu M$  (de exemplu, 1,54  $\mu M$ ). Axa X și axa Y nu sunt în mod necesar la scară.

## **DESCRIERE DETALIATĂ**

Prezenta divulgare se referă la compuși și compoziții care sunt capabili să activeze activitatea PKR și/sau PKM2. Divulgarea caracterizează metode pentru tratarea unei boli sau tulburări în care PKR și/sau PKM2 joacă un rol, prin administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. Metodele din prezenta divulgare pot fi utilizate în tratamentul unei varietăți de boli și tulburări dependente de PKR și/sau PKM2 prin activarea activității enzimei PKR și/sau PKM2. Activarea PKR și PKM2 furnizează o nouă abordare pentru tratamentul bolilor incluzând, dar nu limitat la, PKD, SCD (de exemplu, anemie cu celule în seceră), și talasemie (de exemplu, beta-talasemie. În unele realizări, Compușii care activează PKR divulgați în acest document pot fi utili pentru tratamentul tulburărilor de sânge ereditare legate de activitatea piruvat kinazei, incluzând PKD și SCD.

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



și săruri acceptabile farmaceutic, ale acestora, în care Y, R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>8'</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>10'</sup>, R<sup>11</sup>, și R<sup>11'</sup> sunt cum s-a descris în acest document mai sus.

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

## DEFINIȚII

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

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

Termenul „substituit opțional” este înțeles că înseamnă că acel un radical chimic dat (de ex., o grupare alchil) poate fi legat (dar nu este necesar) de alți substituenți (de ex., heteroatomi). De exemplu, o grupare alchil care este substituită opțional poate fi o catenă alchil complet saturată (de ex., o hidrocarbură pură). Alternativ, aceeași grupare alchil substituită opțional poate avea substituenți în locul unuia sau mai multor atomi de hidrogen. De exemplu, ea poate fi legată, la orice punct de-a lungul catenei, de un atom de halogen, o grupare hidroxil, sau orice alt substituent descris în acest document. Astfel termenul „substituit opțional” înseamnă că un radical chimic dat are potențialul de a conține alte grupări funcționale, dar nu are în mod necesar orice grupări funcționale suplimentare. Substituenții utilizați adecvat în substituția opțională a grupărilor descrise includ, fără limitare, halogen, oxo, -OH, -CN, -COOH, -CH<sub>2</sub>CN, -O-alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -O-alchenil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -O-alchinil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alchenil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alchinil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -OP(O)(OH)<sub>2</sub>, -OC(O)alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -OC(O)Oalchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NHalchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -NHC(O)alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)NHalchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -S(O)<sub>2</sub>alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -S(O)NHalchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), și S(O)N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alchil)<sub>2</sub>. Substituenții la rândul lor pot fi substituiți opțional. „Substituit opțional” așa cum s-a utilizat în acest document se referă de asemenea la substituit sau nesubstituit, al căror sens este descris mai jos.

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

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

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „parțial nesaturat” se referă la un radical al inelului care include cel puțin o legătură dublă sau triplă. Termenul „parțial nesaturat” se intenționează să cuprindă inele care au situsuri de nesaturare multiple, dar nu se intenționează să includă radicali aril sau heteroaril, așa cum s-au definit în acest document.

În afară de cazul când s-a definit în mod special altfel, termenul „aril” se referă la grupări de hidrocarbură ciclică aromatică care au 1 până la 3 inele aromatice având un total de 5 până la 14 atomi în inel, incluzând grupări monociclice sau biciclice cum ar fi fenil, bifenil sau naftil. În cazul în care conțin două inele aromatice (biciclice, etc.), inelele aromatice din gruparea aril pot fi imbinat la un singur punct (de ex., bifenil), sau fuzionate (de ex., naftil). Gruparea aril poate fi substituită opțional cu unul sau mai mulți substituenți, de ex., 1 până la 5 substituenți, la orice



punct de atașare. Substituenții exemplari includ, dar nu sunt limitați la, -halogen, -O-alkil( $C_1-C_6$ ), alkil( $C_1-C_6$ ), -O-alchenil( $C_2-C_6$ ), -O-alchinil( $C_2-C_6$ ), alchenil( $C_2-C_6$ ), alchinil( $C_2-C_6$ ), -OH, -OP(O)(OH)<sub>2</sub>, -OC(O)alkil( $C_1-C_6$ ), -C(O)alkil( $C_1-C_6$ ), -OC(O)Oalkil( $C_1-C_6$ ), -NH<sub>2</sub>, NH(alkil( $C_1-C_6$ )), N(alkil( $C_1-C_6$ ))<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-alkil( $C_1-C_6$ ), -S(O)NHalkil( $C_1-C_6$ ), și -S(O)N(alkil( $C_1-C_6$ ))<sub>2</sub>. Substituenții pot fi la rândul lor substituiți opțional. Mai mult, când conțin două inele condensate, grupările aril definite din acest document pot avea un inel nesaturat sau parțial saturat fuzionat cu un inel complet nesaturat. Sistemele inelare exemplare de astfel de grupări aril includ, dar nu sunt limitate la, fenil, bifenil, naftil, antracenil, fenalenil, fenantrenil, indanil, indenil, tetrahidronaftalinil și tetrahidrobenzoanulenil.

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

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

„Alkil“ se referă la o hidrocarbură saturată cu catenă liniară sau ramificată conținând 1-12 atomi de carbon. Exemplele de grupare alkil( $C_1-C_6$ ) includ, dar nu sunt limitate la, metil, etil, propil, butil, pentil, hexil, izopropil, izobutil, *sec*-butil, *terț*-butil, izopentil, neopentil, și izohexil. O grupare alkil poate fi substituită cu unul sau mai mulți substituenți.

„Alcoxi“ se referă la o hidrocarbură saturată cu catenă liniară sau ramificată conținând 1-12 atomi de carbon conținând un „O“ terminal în catenă, de ex., -O(alkil). Exemplele de grupări alcoxi includ fără limitare, grupări metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, *t*-butoxi, sau pentoxi.

Termenul „alchilen“ sau „alchilenil“ se referă la un radical alkil divalent. Oricare din grupările alkil monovalente menționate mai sus poate fi un alchilen prin îndepărtarea unui al doilea atom de hidrogen de la alkil. Așa cum s-a definit în acest document, alchilen poate fi de asemenea un alchilen  $C_1-C_6$ . Un alchilen poate fi suplimentar un alchilen  $C_1-C_4$ . Grupările alchilen tipice includ, dar nu sunt limitate la, -CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- și -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

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

„Heterociclicil“ sau „heterocicloalkil“ înseamnă inele monociclice de 5 până la 7 membri sau policiclice de 7 până la 10 membri conținând carbon și heteroatomi dintre oxigen, azot, sau

sulf, unde astfel de inele sunt fie saturate fie parțial nesaturate. Structura inelară a heterocicloalchilului poate fi substituită cu unul sau mai mulți substituenți. Substituenții la rândul lor pot fi substituiți opțional. Exemplele de inele heterociclici includ, dar nu sunt limitate la, oxetanol, azetanol, tetrahidrofuran, tetrahidropiran, pirolidin, oxazolin, oxazolidin, tiazolin, tiazolidin, piran, tiopiran, tetrahidropiran, dioxalin, piperidin, morfolin, tiomorfolin, tiomorfolin S-oxid, tiomorfolin S-dioxid, piperazin, azepin, oxepin, diazepin, tropan, oxazolidinon, și homotropan.

Termenul „hidroxialchil” înseamnă o grupare alchil așa cum s-a definit mai sus, unde gruparea alchil este substituită cu una sau mai multe grupări OH. Exemplele de grupări hidroxialchil includ HO-CH<sub>2</sub>-, HO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- și CH<sub>3</sub>-CH(OH)-.

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

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

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

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

Termenul „spiroheterocicloalchil” sau „spiroheterocicli” se înțelege că înseamnă un spirociclu în care cel puțin unul dintre inele este un heterociclu (de ex., cel puțin unul dintre inele este furan, morfolin, sau piperidin).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Compușii din divulgare pot conține centri asimetrici sau chirali, și, prin urmare, există în diferite forme stereoizomere. Se intenționează ca toate formele stereoizomere ale compușilor din divulgare, cum ar fi cele care pot exista din cauza atomilor de carbon asimetrici pe diferiți substituenți, incluzând forme enantiomere (care pot exista chiar în absența atomilor de carbon asimetrici), forme rotamere, atropizomere, și forme diastereomere, precum și amestecuri ale acestora, incluzând amestecuri racemice, formează parte din prezenta divulgare. Rezultatele testării pot reflecta datele colectate pentru forma racemică, formele enantiomeric pure, sau orice altă formă în termeni de stereochimie. Stereoizomerii individuali ai compușilor din divulgare pot fi, de exemplu, substanțial fără alți izomeri, sau pot fi amestecați, de exemplu, ca racemați sau cu toți ceilalți, sau cu alți stereoizomeri selectați. În unele realizări din divulgare, compușii cu Formula (I) sunt enantiomeri. În unele realizări, compușii sunt enantiomer (S). În alte realizări compușii sunt enantiomer (R). În unele realizări, compușii cu Formula (I) pot fi enantiomeri (+) sau (-).

Amestecurile de diastereomeri pot fi separate în diastereomerii lor individuali pe baza diferențelor lor fizico-chimice prin metode bine cunoscute celor calificați în domeniu, cum ar fi, de exemplu, prin cromatografie și/sau cristalizare fracțională. Enantiomerii pot fi separați prin transformarea amestecului enantiomeric într-un amestec diastereomeric prin reacție cu un compus optic activ adecvat (de ex., un auxiliar chiral cum ar fi un alcool chiral sau o clorură acidă Mosher), separarea diastereomerilor și transformarea (de ex., hidrolizarea) diastereomerilor individuali în enantiomerii corespunzători puri. De asemenea, unii dintre compușii din divulgare pot fi atropizomeri (de ex., biarili substituiți) și sunt considerați ca o parte din această divulgare. Enantiomerii pot fi de asemenea separați prin utilizarea unei coloane HPLC chirale.

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

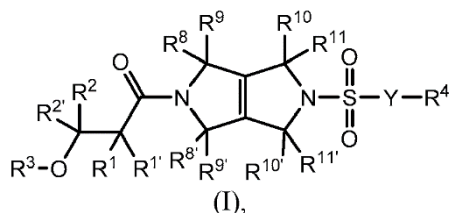
Compușii din divulgare, și sărurile acceptabile farmaceutic și stereoizomerii acestora pot exista în forma lor tautomeră (de exemplu, ca amidă sau imino eter). Mai mult, toate formele ceto-enol și imină-enamină ale compușilor sunt incluse în divulgare. Toate astfel de forme tautomere sunt avute în vedere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

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

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

## COMPUȘI AI DIVULGĂRII

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

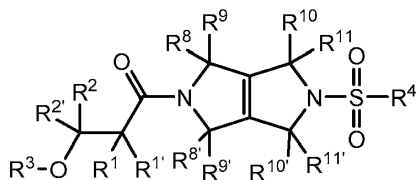


și săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, în care Y, R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>8'</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>10'</sup>, R<sup>11</sup>, și R<sup>11'</sup> sunt așa cum s-au definit mai sus și s-au descris în clase și subclase în acest document, atât separat cât și în combinație.

Dacă nu s-a indicat altfel în acest document, fiecare apariție a lui R<sup>7</sup> și R<sup>7'</sup> divulgată în acest document pentru fiecare din R<sup>6</sup>, R<sup>6'</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>8'</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>10'</sup>, R<sup>11</sup>, și R<sup>11'</sup> este selectată în mod independent din oricare din valorile enumerate posibile ale lui R<sup>7</sup> și R<sup>7'</sup>. De exemplu, valoarea R<sup>7</sup> poate fi diferită pentru fiecare din R<sup>6</sup>, R<sup>6'</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>8'</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>10'</sup>, R<sup>11</sup>, și R<sup>11'</sup> dacă nu s-a indicat altfel în acest document.

În unele realizări, compușii cu Formula I au o valoare  $AC_{50} \leq 40 \mu M$  pentru activitatea PKR determinată printr-un test de luminiscentă (de exemplu, care este descris în Exemplul 47, mai jos). În unele realizări, compușii cu Formula I au o valoare  $AC_{50} \leq 1,0 \mu M$  pentru activitatea PKR determinată printr-un test de luminiscentă (de exemplu, care este descris în Exemplul 47, mai jos). În unele realizări, compușii cu Formula I au o valoare  $AC_{50} \leq 0,1 \mu M$  pentru PKR activitate determinate printr-un test de luminiscentă (de exemplu, care este descris în Exemplul 47, mai jos).

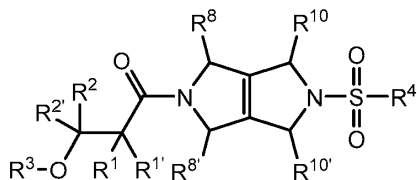
În unele realizări, compușii cu Formula I sunt de Formulă (Ia):



(Ia),

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

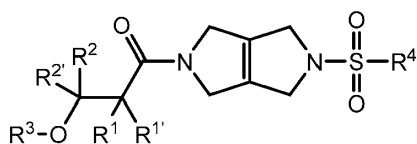
În unele realizări, compușii cu Formula I sunt cu Formula (Ib):



(Ib),

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

În unele realizări, compușii cu Formula I sunt cu Formula (Ic):



(Ic),

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

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

fiecare  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$ , și  $R^{2'}$  este în mod independent -H, -alchil( $C_1$ - $C_6$ ), aril, sau heteroaril, în care fiecare alchil, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți -OR<sup>5</sup>;

sau  $R^1$  și  $R^{1'}$ , împreună cu atomul la care ei sunt atașați, pot să se combine pentru a forma un inel -cicloalchil( $C_3$ - $C_8$ );

$R^3$  este -H sau -alchil( $C_1$ - $C_6$ );

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

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

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

sau doi R<sup>5</sup> pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel heterocicloalchil substituit opțional cu unul sau mai mulți R<sup>6</sup>, și fiecare R<sup>6</sup> este -alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

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

fiecare R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup>, R<sup>2</sup>, și R<sup>2'</sup> este în mod independent -H, fenil, piridil, etil, sau metil substituit opțional cu -OR<sup>5</sup>;

10 sau R<sup>1</sup> și R<sup>1'</sup>, împreună cu atomul la care ei sunt atașați, pot să se combine pentru a forma un inel ciclopropil;

R<sup>3</sup> este -H sau metil;

sau R<sup>1</sup> și R<sup>3</sup>, împreună cu atomul la care ei sunt atașați, pot să se combine pentru a forma tetrahidrofuran, tetrahidropiran, 2,3-dihidrobenzofuran, sau morfolină;

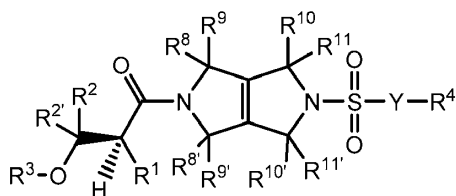
15 R<sup>4</sup> este fenil, piridil, benzotiazolil, benzofuranil, sau benzoxazolil, în care fiecare fenil, piridil, sau benoxazolil este substituit opțional cu unu sau doi substituenți selectați din grupul constând din -R<sup>5</sup> și -OR<sup>5</sup>;

fiecare R<sup>5</sup> este în mod independent -H sau metil substituit opțional cu doi sau mai mulți halogeni;

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

fiecare R<sup>6</sup> este metil.

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



25 (Id-1),

și săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, în care Y, R<sup>4</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>8'</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>10'</sup>, R<sup>11</sup>, și R<sup>11'</sup> sunt cum s-au definit mai sus și descriși aici în clase și subclase, atât singuri cât și în combinație; și

30 R<sup>1</sup> este -alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -alchenil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -alchinil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -cicloalchil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -cicloalchenil(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicilil, aril, heteroaril, halogen, -CN, -OR<sup>5</sup>, -SR<sup>5</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -S(O)R<sup>5</sup>, -S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5'</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>5'</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, sau -C(O)OR<sup>5</sup>, în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, cicloalchenil, heterocicilil, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul care constă din oxo, halogen, -CN, -R<sup>5</sup>, -OR<sup>5</sup>, -SR<sup>5</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -S(O)R<sup>5</sup>, -S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5'</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>5'</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, and -C(O)OR<sup>5</sup>;

35 fiecare R<sup>2</sup> și R<sup>2'</sup> este în mod independent -H, -alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -alchenil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -alchinil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -cicloalchil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -cicloalchenil(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicilil, aril, heteroaril, halogen, -CN, -OR<sup>5</sup>, -SR<sup>5</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -S(O)R<sup>5</sup>, -S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5'</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>5'</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, sau -C(O)OR<sup>5</sup>, în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, cicloalchenil, heterocicilil, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectat din grupul care constă din oxo, halogen, -CN, -R<sup>5</sup>, -OR<sup>5</sup>, -SR<sup>5</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -S(O)R<sup>5</sup>, -S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5'</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>5'</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, și -C(O)OR<sup>5</sup>;

40 sau R<sup>2</sup> și R<sup>2'</sup>, împreună cu atomul la care ei sunt atașați, se pot combina pentru a forma inel -cicloalchil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterociclu, spirociclu(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>) sau spiroheterociclu cu 5 până la 8 membri;

45 sau R<sup>1</sup> și R<sup>2</sup>, împreună cu atomii la care ei sunt atașați, se pot combina pentru a forma un -cicloalchil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) sau un heterociclu cu 3 până la 8 membri;

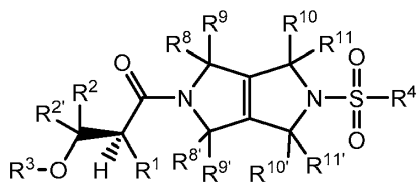
R<sup>3</sup> este în mod independent -H, -alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -alchenil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -alchinil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -cicloalchil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -cicloalchenil(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicilil, aril, heteroaril, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -S(O)R<sup>5</sup>, -S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, sau -C(O)OR<sup>5</sup>, în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, cicloalchenil, heterocicilil, aril, sau heteroaril este opțional substituit cu unul sau mai mulți

50 substituenți selectați din grupul care constă din oxo, halogen, -CN, -R<sup>5</sup>, -OR<sup>5</sup>, -SR<sup>5</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -S(O)R<sup>5</sup>, -S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5'</sup>, -NR<sup>5</sup>(O)R<sup>5'</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, și -C(O)OR<sup>5</sup>;

sau R<sup>2</sup> și R<sup>3</sup>, împreună cu atomii la care ei sunt atașați, se pot combina pentru a forma un inel heterociclic din 5 până la 8 membri; și

sau  $R^1$  și  $R^3$ , împreună cu atomii la care ei sunt atașați, se pot combina pentru a forma un inel heterociclic de 5 până la 8 membri, fuzionați opțional la un inel aril sau heteroaril.

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



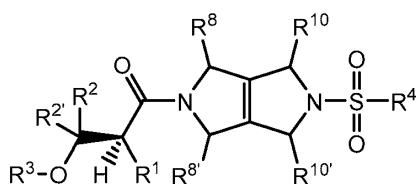
5

(Ia-1),

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

10

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

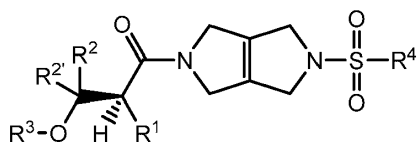


(Ib-1),

15

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

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

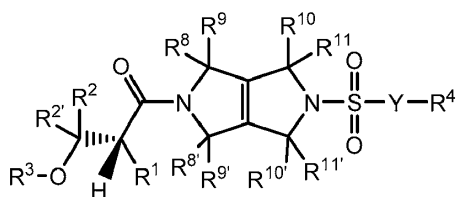


(Ic-1),

20

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

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



(Id-2),

25

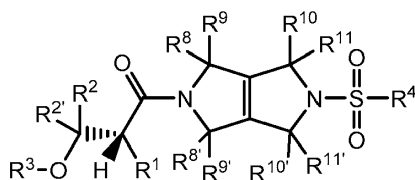
și săruri acceptabile farmaceutic, a acestuia, în care  $Y$ ,  $R^4$ ,  $R^8$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{10'}$ ,  $R^{11'}$ , și  $R^{11'}$  sunt așa cum s-au definit mai sus și s-au descris în clase și subclase în acest document, atât separat cât și în combinație; și

30

$R^1$  este -alchil( $C_1$ - $C_6$ ), -alchenil( $C_2$ - $C_6$ ), -alchinil( $C_2$ - $C_6$ ), -cicloalchil( $C_3$ - $C_8$ ), -cicloalchenil( $C_4$ - $C_8$ ), heterociclic, aril, heteroaril, halogen, -CN, -OR<sup>5</sup>, -SR<sup>5</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -S(O)R<sup>5</sup>, -S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5'</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>5'</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, sau -C(O)OR<sup>5</sup>, în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, cicloalchenil, heterociclic, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -R<sup>5</sup>, -OR<sup>5</sup>, -SR<sup>5</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -

35

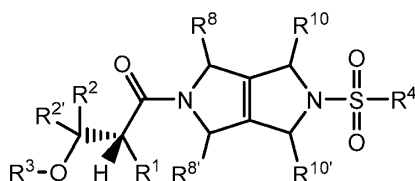
- $S(O)_2NR^5R^5$ ,  $-S(O)R^5$ ,  $-S(O)NR^5R^5$ ,  $-NR^5S(O)_2R^5$ ,  $-NR^5S(O)R^5$ ,  $-C(O)R^5$ , și  $-C(O)OR^5$ ;  
 fiecare  $R^2$  și  $R^{2'}$  este în mod independent -H, -alchil( $C_1-C_6$ ), -alchenil( $C_2-C_6$ ), -  
 alchinil( $C_2-C_6$ ), -cicloalchil( $C_3-C_8$ ), -cicloalchenil( $C_4-C_8$ ), heterociclic, aril, heteroaril, halogen, -  
 5 CN,  $-OR^5$ ,  $-SR^5$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^5R^5$ ,  $-S(O)_2R^5$ ,  $-S(O)_2NR^5R^5$ ,  $-S(O)R^5$ ,  $-S(O)NR^5R^5$ ,  $-NR^5S(O)_2R^5$ ,  
 $-NR^5S(O)R^5$ ,  $-C(O)R^5$ , sau  $-C(O)OR^5$ , în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil,  
 cicloalchenil, heterociclic, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți  
 substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN,  $-R^5$ ,  $-OR^5$ ,  $-SR^5$ ,  $-NO_2$ ,  
 $-NR^5R^5$ ,  $-S(O)_2R^5$ ,  $-S(O)_2NR^5R^5$ ,  $-S(O)R^5$ ,  $-S(O)NR^5R^5$ ,  $-NR^5S(O)_2R^5$ ,  $-NR^5S(O)R^5$ ,  
 10  $-C(O)R^5$ , și  $-C(O)OR^5$ ;  
 sau  $R^2$  și  $R^{2'}$ , împreună cu atomul la care ei sunt atașați, pot să se combine pentru a forma un inel  
 cicloalchil( $C_3-C_8$ ), heterociclic, spirociclic( $C_5-C_8$ ) sau spiroheterociclic cu 5 până la 8 membri;  
 sau  $R^1$  și  $R^2$ , împreună cu atomul la care ei sunt atașați, pot să se combine pentru a forma un  
 cicloalchil( $C_3-C_8$ ) sau heterociclic cu 3 până la 8 membri;  
 15  $R^3$  este în mod independent -H, -alchil( $C_1-C_6$ ), -alchenil( $C_2-C_6$ ), -alchinil( $C_2-C_6$ ), -cicloalchil( $C_3-C_8$ ),  
 -cicloalchenil( $C_4-C_8$ ), heterociclic, aril, heteroaril,  $-S(O)_2R^5$ ,  $-S(O)_2NR^5R^5$ ,  $-S(O)R^5$ ,  $-S(O)NR^5R^5$ ,  
 $-C(O)R^5$ , sau  $-C(O)OR^5$ , în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil,  
 cicloalchenil, heterociclic, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți  
 substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN,  $-R^5$ ,  $-OR^5$ ,  $-SR^5$ ,  $-NO_2$ ,  
 20  $-NR^5R^5$ ,  $-S(O)_2R^5$ ,  $-S(O)_2NR^5R^5$ ,  $-S(O)R^5$ ,  $-S(O)NR^5R^5$ ,  $-NR^5S(O)_2R^5$ ,  $-NR^5S(O)R^5$ ,  
 $-C(O)R^5$ , și  $-C(O)OR^5$ ;  
 sau  $R^2$  și  $R^3$ , împreună cu atomul la care ei sunt atașați, pot să se combine pentru a forma un inel  
 heterociclic cu 5 până la 8 membri; și  
 sau  $R^1$  și  $R^3$ , împreună cu atomul la care ei sunt atașați, pot să se combine pentru a forma un inel  
 25 heterociclic cu 5 până la 8 membri, fuzionat opțional la un inel aril sau heteroaril.  
 În unele realizări, compușii cu Formula (Id-2) sunt cu Formula (Ia-2):



(Ia-2),

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

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

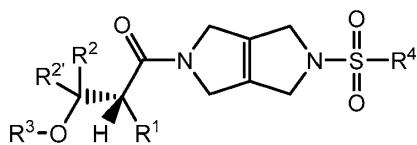


(Ib-2),

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

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





(Ic-2),

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

În unele realizări cu Formula (I), (Ia), (Ib), și (Ic),  $R^1$  și  $R^1$  sunt fiecare în mod independent hidrogen, -alchil( $C_1$ - $C_6$ ) substituit opțional (de exemplu, metil substituit opțional cu -OR<sup>5</sup>, sau etil), aril substituit opțional (de exemplu, fenil), sau heteroaril substituit opțional (de exemplu, piridil), sau  $R^1$  și  $R^1$  sunt luați împreună cu atomii la care ei sunt atașați pentru a forma un -cicloalchil( $C_3$ - $C_4$ ) (de exemplu, ciclopropil) substituit opțional. În unele realizări,  $R^1$  și  $R^1$  sunt ambii hidrogeni. În unele realizări,  $R^1$  și  $R^1$  sunt ambii -alchil( $C_1$ - $C_6$ ) substituit opțional. În unele realizări, unul dintre  $R^1$  și  $R^1$  este -alchil( $C_1$ - $C_6$ ) substituit opțional, aril substituit opțional, sau heteroaril substituit opțional. În unele realizări, unul dintre  $R^1$  și  $R^1$  este aril sau heteroaril substituit opțional. În unele realizări, unul dintre  $R^1$  și  $R^1$  este hidrogen. În unele realizări, unul dintre  $R^1$  și  $R^1$  este -alchil( $C_1$ - $C_6$ ) substituit opțional. În unele realizări, unul dintre  $R^1$  și  $R^1$  este aril substituit opțional. În unele realizări, unul dintre  $R^1$  și  $R^1$  este heteroaril substituit opțional. În unele realizări,  $R^1$  și  $R^1$  sunt luați împreună cu atomii la care ei sunt atașați pentru a forma un -cicloalchil( $C_3$ - $C_4$ ) substituit opțional.

În unele realizări cu Formula (Id-1), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), (Id-2), (Ia-2), (Ib-2), și (Ic-2),  $R^1$  este -alchil( $C_1$ - $C_6$ ) substituit opțional (de exemplu, metil substituit opțional cu -OR<sup>5</sup>, sau etil), aril substituit opțional (de exemplu, fenil), sau heteroaril substituit opțional (de exemplu, piridil). În unele realizări,  $R^1$  este -alchil( $C_1$ - $C_6$ ) substituit opțional. În unele realizări,  $R^1$  este aril substituit opțional. În unele realizări,  $R^1$  este heteroaril substituit opțional.

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

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

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

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

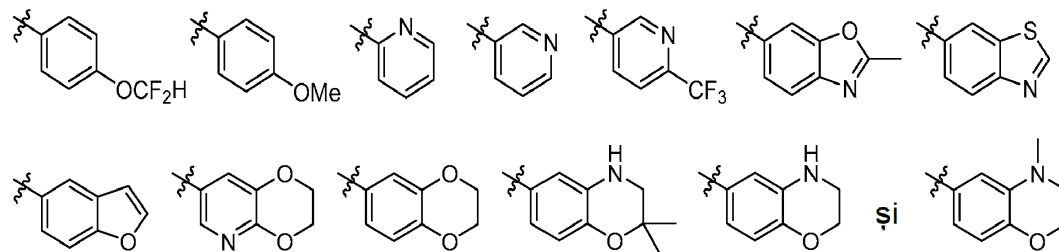
În unele realizări cu Formula (I), (Ia), (Ib), și (Ic),  $R^1$  și  $R^1$  sunt fiecare în mod independent hidrogen sau fenil sau piridil substituit opțional;  $R^2$  și  $R^2$  sunt fiecare în mod independent hidrogen; și  $R^3$  este hidrogen sau -alchil( $C_1$ - $C_6$ ) substituit opțional. În unele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

și R<sup>3</sup> este hidrogen. În unele realizări, unul dintre R<sup>1</sup> și R<sup>1'</sup> este hidrogen și celălalt este fenil substituit opțional; R<sup>2</sup> și R<sup>2'</sup> sunt fiecare în mod independent hidrogen sau -alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) substituit opțional; și R<sup>3</sup> este hidrogen. În unele realizări, unul dintre R<sup>1</sup> și R<sup>1'</sup> este hidrogen și celălalt este piridil substituit opțional; R<sup>2</sup> și R<sup>2'</sup> sunt fiecare în mod independent hidrogen sau -alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) substituit opțional; și R<sup>3</sup> este hidrogen.

În unele realizări cu Formula (Id-1), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), (Id-2), (Ia-2), (Ib-2), și (Ic-2), R<sup>1</sup> este fenil sau piridil substituit opțional; R<sup>2</sup> și R<sup>2'</sup> sunt fiecare în mod independent hidrogen; și R<sup>3</sup> este hidrogen sau -alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) substituit opțional. În unele realizări, R<sup>1</sup> este fenil sau piridil substituit opțional; R<sup>2</sup> și R<sup>2'</sup> sunt fiecare în mod independent hidrogen; și R<sup>3</sup> este hidrogen. În unele realizări, R<sup>1</sup> este fenil sau piridil substituit opțional; R<sup>2</sup> și R<sup>2'</sup> sunt fiecare în mod independent hidrogen sau -alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) substituit opțional; și R<sup>3</sup> este hidrogen. În unele realizări, R<sup>1</sup> este fenil substituit opțional; R<sup>2</sup> și R<sup>2'</sup> sunt fiecare în mod independent hidrogen sau -alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) substituit opțional; și R<sup>3</sup> este hidrogen. În unele realizări, R<sup>1</sup> este piridil substituit opțional; R<sup>2</sup> și R<sup>2'</sup> sunt fiecare în mod independent hidrogen sau -alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) substituit opțional; și R<sup>3</sup> este hidrogen.

În unele realizări cu Formula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id-1), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), (Id-2), (Ia-2), (Ib-2), și (Ic-2), R<sup>4</sup> este aril (de exemplu, fenil) sau heteroaril (de exemplu, piridil, benzofuranil, benzoxazolil, sau benzotiazolil) substituit opțional. În unele realizări, arilul sau heteroarilul este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -R<sup>5</sup>, -OR<sup>5</sup>, -SR<sup>5</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -S(O)R<sup>5</sup>, -S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>5'</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, și -C(O)OR<sup>5</sup>. În unele realizări, arilul sau heteroarilul este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din halogen, oxo, -CN, -R<sup>5</sup>, -OR<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, și -C(O)R<sup>5</sup>. În unele realizări, aril sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din -R<sup>5</sup> și -OR<sup>5</sup>.

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



În unele realizări, R<sup>4</sup> este aril cu 6 membri sau heteroaril substituit cu doi -R<sup>5</sup>, selectați din grupul constând din -OR<sup>6</sup> și -NR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>, pe atomi adiacenți din R<sup>4</sup>, care împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel heterocicloalchil fuzionat la R<sup>4</sup> care este substituit opțional cu unul sau mai mulți R<sup>6</sup>, selectați din grupul constând din -H și -alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

În unele realizări, fiecare R<sup>5</sup> este în mod independent -H, -alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (de exemplu, metil, substituit opțional cu unul sau mai mulți halogeni), halogen, -CN, -OR<sup>6</sup>, -SR<sup>6</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>, -S(O)R<sup>6</sup>, -S(O)NR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>, -NR<sup>6</sup>S(O)R<sup>6'</sup>, -C(O)R<sup>6</sup>, sau -C(O)OR<sup>6</sup>. În unele realizări, fiecare R<sup>5</sup> este în mod independent -H sau -alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) substituit opțional.

În unele realizări, doi R<sup>5</sup> pe atomi adiacenți, împreună cu atomii la care ei sunt atașați, formează un inel aril substituit opțional cu unul sau mai mulți R<sup>6</sup>. În unele realizări, doi R<sup>5</sup> pe atomi adiacenți, împreună cu atomii la care ei sunt atașați, formează un inel heteroaril substituit opțional cu unul sau mai mulți R<sup>6</sup>. În unele realizări, doi R<sup>5</sup> pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel cicloalchil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) substituit opțional cu unul sau mai mulți R<sup>6</sup>. În unele realizări, doi R<sup>5</sup> pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel heterocicloalchil substituit opțional cu unul sau mai mulți R<sup>6</sup>.

În unele realizări, fiecare R<sup>6</sup> este în mod independent -H, -alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (de exemplu, metil), halogen, -CN, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, -S(O)R<sup>7</sup>, -S(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)R<sup>7'</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>7'</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)R<sup>7'</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, sau -C(O)OR<sup>7</sup>. În unele realizări, R<sup>6</sup> este -alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

În unele realizări, Y este o legătură.

În unele realizări, Y este  $-CR^5R^{5'}$ .

În unele realizări, Y este  $-NR^5(CR^5R^{5'})_l$ .

În unele realizări Y este  $-O-$ .

5

Exemplele nelimitative de compuși din divulgare includ:

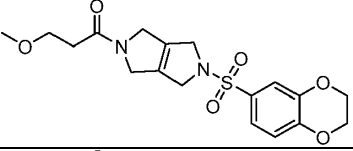
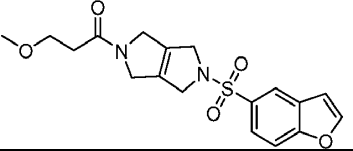
| Exemplu        | Structură | Denumire                                                                                                                                                            |
|----------------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1              |           | (S)-1-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă                        |
| 2              |           | (R)-1-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă                        |
| 3 <sup>a</sup> |           | (R sau S)-1-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)propan-1-onă         |
| 4 <sup>a</sup> |           | (S sau R)-1-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)propan-1-onă         |
| 5 <sup>b</sup> |           | (R sau S)-1-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanonă |
| 6 <sup>b</sup> |           | (S sau R)-1-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanonă |
| 7              |           | 1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-onă                                            |
| 8              |           | 1-(5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă                                                          |
| 9              |           | 1-(5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-onă                                                      |
| 10             |           | 1-(5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropan-1-onă                                         |
| 11             |           | 1-(5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-2,2-bis(hidroximetil)butan-1-onă                                                       |

| Exemplu | Structură | Denumire                                                                                                                            |
|---------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 12      |           | (R)-(5-(benzofuran-5-ylsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(tetrahydrofuran-3-yl)methanone                     |
| 13      |           | (S)-(5-(benzofuran-5-ylsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(tetrahydrofuran-3-yl)methanone                     |
| 14      |           | (R)-(5-((4-(difluoromethoxy)phenyl)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(tetrahydrofuran-3-yl)methanone         |
| 15      |           | (5-(benzo[d]thiazol-6-ylsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)methanone                |
| 16      |           | (S)-(5-((4-(difluoromethoxy)phenyl)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(tetrahydrofuran-3-yl)methanone         |
| 17      |           | (5-(benzofuran-5-ylsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(1-(methoxymethyl)cyclopropyl)methanone                 |
| 18      |           | 1-(5-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-hydroxy-2-phenylpropan-1-one |
| 19      |           | 1-(5-(benzo[d]thiazol-6-ylsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-hydroxy-2,2-dimethylpropan-1-one              |
| 20      |           | (R)-(5-(benzo[d]thiazol-6-ylsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(tetrahydrofuran-3-yl)methanone                |
| 21      |           | 3-hydroxy-2,2-dimethyl-1-(5-((2-methylbenzo[d]oxazol-6-yl)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)propan-1-one     |
| 22      |           | 1-(5-(benzofuran-5-ylsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-hydroxypropan-1-one                                |

| Exemplu         | Structură | Denumire                                                                                                                                              |
|-----------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 23              |           | (R)-1-(5-(benzofuran-5-ylsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxibutan-1-onă                                                |
| 24              |           | (S)-1-(5-(benzofuran-5-ylsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxibutan-1-onă                                                |
| 25              |           | 1-(5-(benzofuran-5-ylsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-3-metilbutan-1-onă                                            |
| 26              |           | (2S,3R și 2R,3S)-1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilbutan-1-onă                 |
| 27              |           | (2R,3R și 2S,3S)-1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilbutan-1-onă                 |
| 28              |           | (S)-1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-3-metil-2-fenilbutan-1-onă                      |
| 29              |           | (S)-1-(5-(benzo[d]tiazol-6-ylsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă                                   |
| 30              |           | (R)-1-(5-(benzo[d]tiazol-6-ylsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă                                   |
| 31              |           | (S)-1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă                             |
| 32              |           | (S)-1-(5-((2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă |
| 33 <sup>c</sup> |           | (S sau R)-5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanonă     |
| 34 <sup>c</sup> |           | (R sau S)-5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanonă     |

| Exemplu         | Structură | Denumire                                                                                                                                 |
|-----------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 35              |           | (S)-1-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă    |
| 36              |           | (5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(1-(metoximetil)ciclopropil)metanonă |
| 37              |           | 1-(5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-onă |
| 38              |           | 1-(5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-3-metilbutan-1-onă      |
| 39              |           | (5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanonă       |
| 40              |           | 3-hidroxi-1-(5-((4-metoxifenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)propan-1-onă                                       |
| 41 <sup>d</sup> |           | (S sau R)-1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)propan-1-onă  |
| 42 <sup>d</sup> |           | (R sau S)-1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)propan-1-onă  |
| 43              |           | (5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(2,3-dihidrobenzofuran-3-il)metanonă                       |
| 44 <sup>e</sup> |           | (R sau S)-(5-(piridin-2-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanonă                      |
| 45 <sup>e</sup> |           | (S sau R)-(5-(piridin-2-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanonă                      |

| Exemplu | Structură | Denumire                                                                                                                       |
|---------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 46      |           | 3-hidroxi-1-((4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropirol-2(1H)-il)-2-fenilpropan-1-onă  |
| 47      |           | (5-((4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropirol-2(1H)-il)(tetrahydrofuran-3-il)metanonă |
| 48      |           | 1-(5-(benzo[d]thiazol-6-ylsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă                            |
| 49      |           | 1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă                       |
| 50      |           | (2S)-3-hidroxi-2-fenil-1-[5-(piridin-3-sulfonyl)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirol-2-il]propan-1-onă                                     |
| 51      |           | (2S)-3-hidroxi-2-fenil-1-[5-(piridin-2-sulfonyl)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirol-2-il]propan-1-onă                                     |
| 52      |           | (2S)-3-hidroxi-2-fenil-1-(5-{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonyl}-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirol-2-il)propan-1-onă               |
| 53      |           | 3-metoxi-1-((4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropirol-2(1H)-il)propan-1-onă           |
| 54      |           | 1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă                       |
| 55      |           | (5-(benzofuran-5-ylsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropirol-2(1H)-il)(tetrahydrofuran-3-il)metanonă                                   |
| 56      |           | (5-(benzo[d]thiazol-6-ylsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropirol-2(1H)-il)(morfolin-3-il)metanonă                                     |

| Exemplu | Structură                                                                         | Denumire                                                                                                                 |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 57      |  | 1-(5-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-metoxipropan-1-onă |
| 58      |  | 1-(5-(benzofuran-5-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-metoxipropan-1-onă                       |

<sup>a</sup>Compușii 3 și 4 sunt enantiomeri, dar stereochemia absolută este nedeterminată (\*); <sup>b</sup>Compușii 5 și 6 sunt enantiomeri, dar stereochemia absolută este nedeterminată (\*); <sup>c</sup>Compușii 33 și 34 sunt enantiomeri, dar stereochemia absolută este nedeterminată (\*); <sup>d</sup>Compușii 41 și 42 sunt enantiomeri, dar stereochemia absolută este nedeterminată (\*); <sup>e</sup>Compușii 44 și 45 sunt enantiomeri, dar stereochemia absolută este nedeterminată (\*).

### METODA DE SINTEZĂ A COMPUȘILOR

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

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

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

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

35

#### Prepararea compușilor

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

Trebuie să se înțeleagă că în descrierea și formula prezentată mai sus, diferitele grupări  
45 Y, R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>8'</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>10'</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>11'</sup> și alte variabile sunt așa cum s-au definit mai sus, cu excepția cazului când s-a indicat altfel.



**METODE DE IDENTIFICARE ȘI CARACTERIZARE A COMPUȘILOR CARE ACTIVEAZĂ PKR**

5 În anumite realizări, Compușii care activează PKR specific (incluzând compuși cu Formula (I), precum și exemple suplimentare de astfel de compuși) pot fi identificați utilizând Protocolul de Analiză a Luminiscentei descris în Exemplul 47. Compușii care activează PKR pot fi selectați prin obținerea și analizarea datelor dintr-o curbă doză-răspuns pentru un compus, în conformitate cu Protocolul de Analiză a Luminiscentei. **FIG. 1** prezintă un exemplu de curbă

10 doză-răspuns pentru compușii divulgați în acest document. Valorile  $AC_{50}$  și % Nr. de ori MAX sunt independente unele de altele (adică, valoarea uneia nu o afectează pe cealaltă). În unele realizări, Compușii care activează PKR pot fi selectați pe baza % Nr de ori de creștere la o concentrație dată de compus (de exemplu,  $1,54 \mu M$ ) în Protocolul de Analiză a Luminiscentei. % Nr. de ori de creștere la o concentrație dată este o valoare care va fi impactată atât de potență

15 ( $AC_{50}$ ) cât și de activitate (% Nr. de ori MAX).

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

20

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

30

35

**METODE DE UTILIZARE A COMPUȘILOR DIVULGAȚI**

Intr-un alt aspect, prezenta divulgare se referă la o metodă de activare a PKR, inclusiv la metode pentru tratarea unei boli sau tulburări la un pacient prin administrarea unei cantități

40 eficiente terapeutic dintr-un Compus care Activează PKR divulgat în acest document. De exemplu, metoda poate cuprinde administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus cu Formula (I). În unele realizări, boala sau tulburarea este selectată din grupul constând din PKD, SCD (de ex., anemie cu celule în seceră), și talasemie (de ex., beta-talasemie). O metodă de tratare a unui pacient diagnosticat cu o boală selectată din grupul

45 constând din PKD, SCD, și talasemie, cuprinde administrarea unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus divulgat în acest document, incluzând o cantitate eficientă terapeutic dintr-un Compus care Activează PKR cu Formula (I). O metodă de tratare a PKD cuprinde administrarea unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus divulgat în acest document, incluzând un Compus care Activează PKR cu Formula (I). O metodă de tratare a SCD cuprinde administrarea unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus divulgat în acest document, incluzând un Compus care Activează PKR cu Formula (I). O metodă de tratare a talasemiei cuprinde administrarea unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus divulgat în acest document, incluzând un Compus care Activează PKR cu Formula (I).

50

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

60

anemie cu celule în seceră) sau talasemie (de ex., beta-talasemie). În unele realizări, boala sau tulburarea este anemie hemolitică (de ex., la un pacient diagnosticat cu PKD). În unele realizări, boala sau tulburarea este beta talasemie. În unele realizări, boala sau tulburarea este SCD.

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

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

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

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

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

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

Intr-un alt aspect, prezenta divulgare se referă la o metodă de tratare a unei boli sau tulburări asociate cu o activitate scăzută a PKR și/sau PKM2 la un subiect care are nevoie de aceasta, metoda cuprinzând administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente dintr-un compus cu Formula (I). În unele realizări, boala sau tulburarea este selectată din grupul constând din PKD, SCD, anemie cu celule în seceră, talasemie (de ex., beta-talasemie), anemie hemolitică non-sferocitică ereditară, anemie hemolitică (de ex., anemie hemolitică cronică cauzată de deficitul de fosfoglicerat kinază), sferocitoză ereditară, eliptocitoză ereditară, abetalipoproteinemie (sau sindrom Bassen-Kornzweig), hemoglobinurie paroxistică nocturnă, anemie hemolitică dobândită (de ex., anemii congenitale (de ex, enzimopatii)), sau anemia din boli cronice.

Intr-o altă realizare, prezenta divulgare se referă la un compus cu Formula (I) sau o compoziție farmaceutică cuprinzând un compus din prezenta divulgare și un purtător acceptabil farmaceutic utilizat pentru tratamentul SCD, anemiei cu celule în seceră, talasemiei (de ex., beta-

talasemiei), anemiei hemolitice non-sferocitice ereditare, anemiei hemolitice (de ex., anemie hemolitică cronică cauzată de deficitul de fosfoglicerat kinază), sferocitozei ereditare, eliptocitozei ereditare, abetalipoprotei-nemiei (sau sindromului Bassen-Kornzweig), hemoglobinuriei nocturne paroxismale, anemiei hemolitice dobândite (de ex., anemii congenitale (de ex., enzimopatii)), sau anemiei din boli cronice.

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

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

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

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

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

Compușii divulgați pot fi de asemenea livrați prin utilizarea anticorpilor monoclonali ca purtători individuali la care compușii divulgați sunt cuplați. Compușii divulgați pot fi de asemenea cuplați cu polimeri solubili ca purtători ai medicamentului vizat. Astfel de polimeri pot include polivinilpirolidonă, copolimeri ai piranului, polihidroxipropilmetacrilamidă-fenol, polihidroxietilspanamidă-fenol, sau polietilen-oxidpolilizină substituită cu resturi palmitoil. Mai mult, compușii divulgați pot fi cuplați la o clasă de polimeri biodegradabili utili în obținerea unui medicament cu eliberare controlată, de exemplu, acid polilactic, poliepsilon caprolactonă, acid polihidroxi butiric, poliortoesteri, poliacetali, polidihidropirani, policianoacrilati și copolimeri bloc

reticulați sau amfipatici din hidrogeluri. Într-o realizare, compușii divulgați nu sunt legați covalent la un polimer, de ex., un polimer de acid policarboxilic, sau un poliacrilat.

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

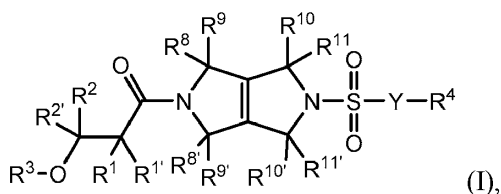
În funcție de modul de administrare dorit, compozițiile divulgate pot fi în formă de dozare solidă, semi-solidă sau lichidă, cum ar fi, de exemplu, injectabile, tablete, supozitoare, pilule, capsule cu eliberare în timp, elixire, tincturi, emulsii, siropuri, pulberi, lichide și suspensii, uneori în doze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

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

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

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

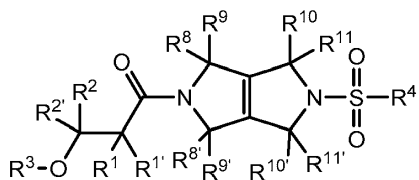
1. Un compus cu Formula I:



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

Y este o legătură,  $-(CR^5R^5)_l-$ ,  $-NR^5(CR^5R^5)_l-$ , sau  $-O-$ ;  
 fiecare  $R^1$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ , și  $R^2$  este în mod independent -H, -alchil( $C_1-C_6$ ), -alchenil( $C_2-C_6$ ), -alchinil( $C_2-C_6$ ), -cicloalchil( $C_3-C_8$ ), -cicloalchenil( $C_4-C_8$ ), heterocicil, aril, heteroaril, halogen, -CN,  $-OR^5$ ,  $-SR^5$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^5R^5$ ,  $-S(O)_2R^5$ ,  $-S(O)_2NR^5R^5$ ,  $-S(O)R^5$ ,  $-S(O)NR^5R^5$ ,  $-NR^5S(O)_2R^5$ ,  $-NR^5S(O)R^5$ ,  $-C(O)R^5$ , sau  $-C(O)OR^5$ , în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, cicloalchenil, heterocicil, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN,  $-R^5$ ,  $-OR^5$ ,  $-SR^5$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^5R^5$ ,  $-S(O)_2R^5$ ,  $-S(O)_2NR^5R^5$ ,  $-S(O)R^5$ ,  $-S(O)NR^5R^5$ ,  $-NR^5S(O)_2R^5$ ,  $-NR^5S(O)R^5$ ,  $-C(O)R^5$ , și  $-C(O)OR^5$ ;  
 sau  $R^1$  și  $R^1$ , sau  $R^2$  și  $R^2$ , împreună cu atomul la care ei sunt atașați, pot să se combine pentru a forma inel cicloalchil( $C_3-C_8$ ), heterociclu, spirociclu( $C_5-C_8$ ) sau spiroheterociclu cu 5 până la 8 membri;  
 sau  $R^1$  și  $R^2$ , împreună cu atomul la care ei sunt atașați, pot să se combine pentru a forma un -cicloalchil( $C_3-C_8$ ) sau heterociclu cu 3 până la 8 membri;  
 $R^3$  este în mod independent -H, -alchil( $C_1-C_6$ ), -alchenil( $C_2-C_6$ ), -alchinil( $C_2-C_6$ ), -cicloalchil( $C_3-C_8$ ), -cicloalchenil( $C_4-C_8$ ), heterocicil, aril, heteroaril,  $-S(O)_2R^5$ ,  $-S(O)_2NR^5R^5$ ,  $-S(O)R^5$ ,  $-S(O)NR^5R^5$ ,  $-C(O)R^5$ , sau  $-C(O)OR^5$ , în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, cicloalchenil, heterocicil, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN,  $-R^5$ ,  $-OR^5$ ,  $-SR^5$ ,  $-NO_2$ ,

- NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -S(O)R<sup>5</sup>, -S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5'</sup>,  
NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>5'</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, și -C(O)OR<sup>5</sup>;  
sau R<sup>2</sup> și R<sup>3</sup>, împreună cu atomii la care ei sunt atașați, pot să se combine pentru a forma un inel  
heterociclic cu 5 până la 8 membri;
- 5 sau R<sup>1</sup> și R<sup>3</sup>, împreună cu atomii la care ei sunt atașați, pot să se combine pentru a forma un inel  
heterociclic cu 5 până la 8 membri, fuzionat opțional la un inel aril sau heteroaril;  
R<sup>4</sup> este -H, -alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -alchenil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -alchinil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -cicloalchil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>),  
cicloalchenil(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>), heterociclic, aril, heteroaril, halogen, -CN, -OR<sup>5</sup>, -SR<sup>5</sup>, -NO<sub>2</sub>, -  
NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -S(O)R<sup>5</sup>, -S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5'</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>5'</sup>, -  
10 C(O)R<sup>5</sup>, sau -C(O)OR<sup>5</sup>, în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, cicloalchenil,  
heterociclic, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați  
din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -R<sup>5</sup>, -OR<sup>5</sup>, -SR<sup>5</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -  
S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -S(O)R<sup>5</sup>, -S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5'</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>5'</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, și -  
C(O)OR<sup>5</sup>;
- 15 fiecare R<sup>5</sup> și R<sup>5'</sup> este în mod independent, la fiecare apariție, -H, -alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -alchenil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -  
alchinil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -cicloalchil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -cicloalchenil(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>), heterociclic, aril, heteroaril, halogen, -  
CN, -OR<sup>6</sup>, -SR<sup>6</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>, -S(O)R<sup>6</sup>, -S(O)NR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>, -NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6'</sup>, -  
NR<sup>6</sup>S(O)R<sup>6'</sup>, -C(O)R<sup>6</sup>, sau -C(O)OR<sup>6</sup>, în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil,  
cicloalchenil, heterociclic, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți  
20 substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -R<sup>6</sup>, -OR<sup>6</sup>, -SR<sup>6</sup>, -NO<sub>2</sub>,  
-NR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>, -S(O)R<sup>6</sup>, -S(O)NR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>, -NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6'</sup>, -  
NR<sup>6</sup>S(O)R<sup>6'</sup>, -C(O)R<sup>6</sup>, și -C(O)OR<sup>6</sup>;  
sau doi R<sup>5</sup> pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel aril  
substituit opțional cu unul sau mai mulți R<sup>6</sup>; sau doi R<sup>5</sup> pe atomi adiacenți împreună cu atomii la  
25 care ei sunt atașați formează un inel heteroaril substituit opțional cu unul sau mai mulți R<sup>6</sup>; sau doi  
R<sup>5</sup> pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel cicloalchil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)  
substituit opțional cu unul sau mai mulți R<sup>6</sup>; sau doi R<sup>5</sup> pe atomi adiacenți împreună cu atomii la  
care ei sunt atașați formează un inel heterocicloalchil substituit opțional cu unul sau mai mulți R<sup>6</sup>;  
sau doi R<sup>5</sup> pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel aril  
30 substituit opțional cu unul sau mai mulți R<sup>6</sup>; sau doi R<sup>5</sup> pe atomi adiacenți împreună cu atomii la  
care ei sunt atașați formează un inel heteroaril substituit opțional cu unul sau mai mulți R<sup>6</sup>; sau doi  
R<sup>5</sup> pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel cicloalchil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)  
substituit opțional cu unul sau mai mulți R<sup>6</sup>; sau doi R<sup>5</sup> pe atomi adiacenți împreună cu atomii la  
care ei sunt atașați formează un inel heterocicloalchil substituit opțional cu unul sau mai mulți R<sup>6</sup>;
- 35 fiecare R<sup>6</sup> și R<sup>6'</sup> este în mod independent, la fiecare apariție, -H, -alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -alchenil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -  
alchinil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -cicloalchil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -cicloalchenil(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>), heterociclic, aril, heteroaril, halogen, -  
CN, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, -S(O)R<sup>7</sup>, -S(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>,  
-NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>7'</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)R<sup>7'</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, sau -C(O)OR<sup>7</sup>, în care fiecare alchil, alchenil,  
alchinil, cicloalchil, cicloalchenil, heterociclic, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul  
40 sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -R<sup>7</sup>, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -  
NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, -S(O)R<sup>7</sup>, -S(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>7'</sup>, -  
NR<sup>7</sup>S(O)R<sup>7'</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, și -C(O)OR<sup>7</sup>;  
fiecare R<sup>7</sup> și R<sup>7'</sup> este în mod independent, la fiecare apariție, -H, -alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -alchenil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -  
alchinil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -cicloalchil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -cicloalchenil(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>), heterociclic, aril, heteroaril, halogen, -  
45 CN, -OH, -SH, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>H, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)H, -S(O)NH<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>H, -  
NHS(O)H, -C(O)H, sau -C(O)OH, în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil,  
cicloalchenil, heterociclic, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți  
substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -OH, -SH, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>,  
50 S(O)<sub>2</sub>H, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)H, -S(O)NH<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>H, -NHS(O)H, -C(O)H, și  
C(O)OH;
- fiecare R<sup>8</sup>, R<sup>8'</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>10'</sup>, R<sup>11</sup>, și R<sup>11'</sup> este în mod independent, la fiecare apariție, -H, -  
alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -alchenil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -alchinil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -cicloalchil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), sau -cicloalchenil(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>), în  
care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil și cicloalchenil, este substituit opțional cu unul sau  
mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -R<sup>7</sup>, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -  
55 NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, -S(O)R<sup>7</sup>, -S(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>7'</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)R<sup>7'</sup>,  
-C(O)R<sup>7</sup>, și -C(O)OR<sup>7</sup>;  
și  
t este 0, 1, 2, sau 3.
2. Compusul din realizarea 1, având Formula (Ia):

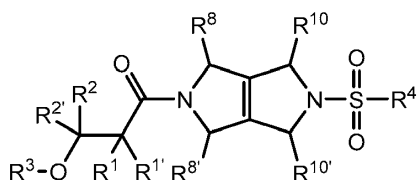


(Ia);

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

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

5

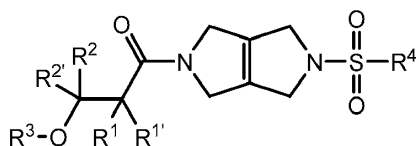


(Ib);

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

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

10



(Ic);

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

5. Compusul din oricare dintre realizările 1-4, în care R<sup>1</sup> și R<sup>1'</sup> sunt fiecare în mod independent hidrogen, -alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) substituit opțional, aril substituit opțional, sau heteroaril substituit opțional, sau în care R<sup>1</sup> și R<sup>1'</sup>, luați împreună cu atomii la care ei sunt atașați, formează un -cicloalchil(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>) substituit opțional.

6. Compusul din oricare dintre realizările 1-5, în care R<sup>2</sup> și R<sup>2'</sup> sunt fiecare în mod independent hidrogen sau -alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) substituit opțional.

7. Compusul din oricare dintre realizările 1-6, în care R<sup>3</sup> este hidrogen sau -alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) substituit opțional.

8. Compusul din oricare dintre realizările 1-7, în care R<sup>3</sup> este hidrogen.

9. Compusul din oricare dintre realizările 1-4, în care R<sup>3</sup> și unul dintre R<sup>1</sup> sau R<sup>1'</sup>, luați împreună cu atomii la care ei sunt atașați, formează un inel heterociclic cu 5-6 membri substituit opțional.

10. Compusul din oricare dintre realizările 1-4, în care R<sup>1</sup> și R<sup>1'</sup> sunt fiecare în mod independent hidrogen sau fenil sau piridil substituiți opțional; R<sup>2</sup> și R<sup>2'</sup> sunt fiecare în mod independent hidrogen; și R<sup>3</sup> este hidrogen sau -alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) substituit opțional.

11. Compusul din oricare dintre realizările 1-4, în care R<sup>1</sup> și R<sup>1'</sup> sunt fiecare în mod independent hidrogen sau fenil sau piridil substituiți opțional; R<sup>2</sup> și R<sup>2'</sup> sunt fiecare în mod independent hidrogen; și R<sup>3</sup> este hidrogen.

12. Compusul din oricare dintre realizările 1-4, în care R<sup>4</sup> este aril sau heteroaril substituiți opțional.

13. Compusul din realizarea 12, în care arilul sau heteroarilul este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -R<sup>5</sup>, -OR<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, și -C(O)R<sup>5</sup>.

14. Compusul din realizarea 12, în care doi R<sup>5</sup> pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel aril substituit opțional cu unul sau mai mulți R<sup>6</sup>.

15. Compusul din realizarea 12, în care doi R<sup>5</sup> pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel heteroaril substituit opțional cu unul sau mai mulți R<sup>6</sup>.

16. Compusul din realizarea 12, în care doi R<sup>5</sup> pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel cicloalchil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) substituit opțional cu unul sau mai mulți R<sup>6</sup>.

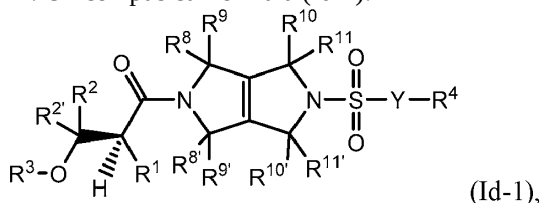
17. Compusul din realizarea 12, în care doi  $R^5$  pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel heterocicloalchil substituit opțional cu unul sau mai mulți  $R^6$ .

18. Compusul din realizarea 1, în care Y este  $-\text{CR}^5\text{R}^{5'}$ .

19. Compusul din realizarea 1, în care Y este  $-\text{NR}^5(\text{CR}^5\text{R}^{5'})_l$ .

20. Compusul din realizarea 1, în care Y este  $-\text{O}-$ .

21. Un compus cu Formula (Id-1):



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia,  
în care:

Y este o legătură,  $-(\text{CR}^5\text{R}^{5'})_l$ ,  $-\text{NR}^5(\text{CR}^5\text{R}^{5'})_l$ , sau  $-\text{O}-$ ;

$R^1$  este -alchil( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ), -alchenil( $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ ), -alchinil( $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ ), -cicloalchil( $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ ),  
cicloalchenil( $\text{C}_4$ - $\text{C}_8$ ), heterociclic, aril, heteroaril, halogen, -CN, -OR<sup>5</sup>, -SR<sup>5</sup>, -NO<sub>2</sub>, -

15 NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -S(O)R<sup>5</sup>, -S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5'</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>5'</sup>, -

C(O)R<sup>5</sup>, sau -C(O)OR<sup>5</sup>, în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, cicloalchenil,

heterociclic, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați  
din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -R<sup>5</sup>, -OR<sup>5</sup>, -SR<sup>5</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -

20 S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -S(O)R<sup>5</sup>, -S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5'</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>5'</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, și -

C(O)OR<sup>5</sup>;

fiecare  $R^2$  și  $R^{2'}$  este în mod independent -H, -alchil( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ), -alchenil( $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ ), -

alchinil( $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ ), -cicloalchil( $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ ), -cicloalchenil( $\text{C}_4$ - $\text{C}_8$ ), heterociclic, aril, heteroaril, halogen, -

25 CN, -OR<sup>5</sup>, -SR<sup>5</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -S(O)R<sup>5</sup>, -S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -

NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5'</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>5'</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, sau -C(O)OR<sup>5</sup>, în care fiecare alchil, alchenil, alchinil,

cicloalchil, cicloalchenil, heterociclic, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai  
mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -R<sup>5</sup>, -OR<sup>5</sup>, -SR<sup>5</sup>, -NO<sub>2</sub>,

25 -NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -S(O)R<sup>5</sup>, -S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5'</sup>, -

NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>5'</sup>, C(O)R<sup>5</sup>, și -C(O)OR<sup>5</sup>; sau  $R^2$  și  $R^{2'}$ , împreună cu atomul la care ei sunt atașați, pot să

30 se combine pentru a forma inel -cicloalchil( $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ ), heterociclu, spirociclu( $\text{C}_5$ - $\text{C}_8$ ) sau

spiroheterociclu cu 5 până la 8 membri;

sau  $R^1$  și  $R^2$ , împreună cu atomul la care ei sunt atașați, pot să se combine pentru a forma un -

cicloalchil( $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ ) sau heterociclu cu 3 până la 8 membri;

$R^3$  este în mod independent -H, -alchil( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ), -alchenil( $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ ), -alchinil( $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ ), -cicloalchil( $\text{C}_3$ -

35  $\text{C}_8$ ), -cicloalchenil( $\text{C}_4$ - $\text{C}_8$ ), heterociclic, aril, heteroaril, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -

S(O)R<sup>5</sup>, -S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, sau -C(O)OR<sup>5</sup>, în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil,

cicloalchenil, heterociclic, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți

substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -R<sup>5</sup>, -OR<sup>5</sup>, -SR<sup>5</sup>, -NO<sub>2</sub>, C(O)R<sup>5</sup>, și

-C(O)OR<sup>5</sup>;

40 sau  $R^2$  și  $R^3$ , împreună cu atomii la care ei sunt atașați, pot să se combine pentru a forma un inel

heterociclic cu 5 până la 8 membri;

sau  $R^1$  și  $R^3$ , împreună cu atomul la care ei sunt atașați, pot să se combine pentru a forma un inel

heterociclic cu 5 până la 8 membri, fuzionat opțional la un inel aril sau heteroaril;

$R^4$  este -H, -alchil( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ), -alchenil( $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ ), -alchinil( $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ ), -cicloalchil( $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ ), -

45 cicloalchenil( $\text{C}_4$ - $\text{C}_8$ ), heterociclic, aril, heteroaril, halogen, -CN, -OR<sup>5</sup>, -SR<sup>5</sup>, -NO<sub>2</sub>, -

NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -S(O)R<sup>5</sup>, -S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5'</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>5'</sup>, -

C(O)R<sup>5</sup>, sau -C(O)OR<sup>5</sup>, în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, cicloalchenil,

heterociclic, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați

din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -R<sup>5</sup>, -OR<sup>5</sup>, -SR<sup>5</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -

50 S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -S(O)R<sup>5</sup>, -S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5'</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>5'</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, și -C(O)OR<sup>5</sup>;

fiecare  $R^5$  și  $R^{5'}$  este în mod independent, la fiecare apariție, -H, -alchil( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ), -alchenil( $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ ), -

alchinil( $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ ), -cicloalchil( $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ ), -cicloalchenil( $\text{C}_4$ - $\text{C}_8$ ), heterociclic, aril, heteroaril, halogen, -

55 CN, -OR<sup>6</sup>, -SR<sup>6</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>, -S(O)R<sup>6</sup>, -S(O)NR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>, -

NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6'</sup>, -NR<sup>6</sup>S(O)R<sup>6'</sup>, -C(O)R<sup>6</sup>, sau -C(O)OR<sup>6</sup>, în care fiecare alchil, alchenil, alchinil,

cicloalchil, cicloalchenil, heterociclic, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai

mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -R<sup>6</sup>, -OR<sup>6</sup>, -SR<sup>6</sup>, -NO<sub>2</sub>, -

$\text{NR}^6\text{R}^6$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^6$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^6$ ,  $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ ,  $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})\text{R}^6$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ , și  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ ;

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

15 fiecare  $\text{R}^6$  și  $\text{R}^6$  este în mod independent, la fiecare apariție,  $-\text{H}$ ,  $-\text{alchil}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ ,  $-\text{alchenil}(\text{C}_2\text{-C}_6)$ ,  $-\text{alchinil}(\text{C}_2\text{-C}_6)$ ,  $-\text{cicloalchil}(\text{C}_3\text{-C}_8)$ ,  $-\text{cicloalchenil}(\text{C}_4\text{-C}_8)$ , heterocicil, aril, heteroaril, halogen,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^7$ ,  $-\text{SR}^7$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NR}^7\text{R}^7$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^7$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^7$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^7\text{S}(\text{O})\text{R}^7$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ , sau  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ , în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, cicloalchenil, heterocicil, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{R}^7$ ,  $-\text{OR}^7$ ,  $-\text{SR}^7$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{Nk}^7\text{R}^7$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^7$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^7$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^7\text{S}(\text{O})\text{R}^7$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ , și  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ ;

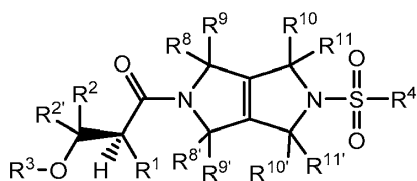
fiecare  $\text{R}^7$  și  $\text{R}^7$  este în mod independent, la fiecare apariție,  $-\text{H}$ ,  $-\text{alchil}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ ,  $-\text{alchenil}(\text{C}_2\text{-C}_6)$ ,  $-\text{alchinil}(\text{C}_2\text{-C}_6)$ ,  $-\text{cicloalchil}(\text{C}_3\text{-C}_8)$ ,  $-\text{cicloalchenil}(\text{C}_4\text{-C}_8)$ , heterocicil, aril, heteroaril, halogen,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{H}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{H}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{H}$ ,  $-\text{NHS}(\text{O})\text{H}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ , sau  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ , în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, cicloalchenil, heterocicil, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{H}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{H}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{H}$ ,  $-\text{NHS}(\text{O})\text{H}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ , și  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ;

fiecare  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{10}$ ,  $\text{R}^{10}$ ,  $\text{R}^{11}$ , și  $\text{R}^{11}$  este în mod independent, la fiecare apariție,  $-\text{H}$ ,  $-\text{alchil}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ ,  $-\text{alchenil}(\text{C}_2\text{-C}_6)$ ,  $-\text{alchinil}(\text{C}_2\text{-C}_6)$ ,  $-\text{cicloalchil}(\text{C}_3\text{-C}_8)$ , sau  $-\text{cicloalchenil}(\text{C}_4\text{-C}_8)$ , în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil și cicloalchenil, este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{R}^7$ ,  $-\text{OR}^7$ ,  $-\text{SR}^7$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NR}^7\text{R}^7$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^7$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^7$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^7\text{S}(\text{O})\text{R}^7$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ , și  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ ;

și

t este 0, 1, 2, sau 3.

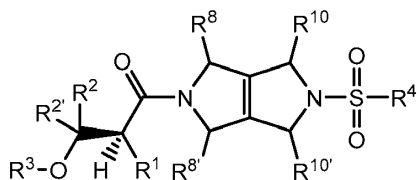
22. Compusul din realizarea 21, având Formula (Ia-1):



(Ia-1);

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

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

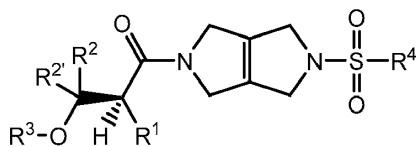


(Ib-1);



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

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



(Ic-1);

5

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

25. Compusul din oricare dintre realizările 21-24, în care R<sup>1</sup> este substituit opțional alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril substituit opțional, sau heteroaril substituit opțional. -

26. Compusul din oricare dintre realizările 21-25, în care R<sup>2</sup> și R<sup>2'</sup> sunt fiecare în mod independent hidrogen sau -alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) substituit opțional. 10

27. Compusul din oricare dintre realizările 21-26, în care R<sup>3</sup> este hidrogen sau alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) substituit opțional. -

28. Compusul din oricare dintre realizările 21-27, în care R<sup>3</sup> este hidrogen.

29. Compusul din oricare dintre realizările 21-24, în care R<sup>3</sup> și R<sup>1</sup> luați împreună cu atomii la care ei sunt atașați, formează un inel heterociclic cu 5-6 membri substituit opțional. 15

30. Compusul din oricare dintre realizările 21-24, în care R<sup>1</sup> este fenil sau piridil substituit opțional; R<sup>2</sup> și R<sup>2'</sup> sunt fiecare în mod independent hidrogen; și R<sup>3</sup> este hidrogen sau -alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) substituit opțional.

31. Compusul din oricare dintre realizările 21-24, în care R<sup>1</sup> este fenil sau piridil substituit opțional; R<sup>2</sup> și R<sup>2'</sup> sunt fiecare în mod independent hidrogen; și R<sup>3</sup> este hidrogen. 20

32. Compusul din oricare dintre realizările 21-31, în care R<sup>4</sup> este aril sau heteroaril substituit opțional.

33. Compusul din realizarea 32, în care arilul sau heteroarilul este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -R<sup>5</sup>, -OR<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, și -C(O)R<sup>5</sup>. 25

34. Compusul din realizarea 32, în care doi R<sup>5</sup> pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel aril substituit opțional cu unul sau mai mulți R<sup>6</sup>.

35. Compusul din realizarea 32, în care doi R<sup>5</sup> pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel heteroaril substituit opțional cu unul sau mai mulți R<sup>6</sup>.

36. Compusul din realizarea 32, în care doi R<sup>5</sup> pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel cicloalchil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) substituit opțional cu unul sau mai mulți R<sup>6</sup>. 30

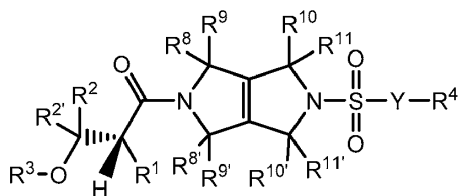
37. Compusul din realizarea 32, în care doi R<sup>5</sup> pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel heterocicloalchil substituit opțional cu unul sau mai mulți R<sup>6</sup>.

38. Compusul din realizarea 21, în care Y este -CR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>.

39. Compusul din realizarea 21, în care Y este -NR<sup>5</sup>(CR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>)<sub>t</sub>. 35

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

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



(Id-2),

40

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia,

în care:

Y este o legătură, -(CR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>)<sub>t</sub>-, -NR<sup>5</sup>(CR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>)<sub>t</sub>-, sau -O-;

R<sup>1</sup> este -alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -alchenil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -alchinil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -cicloalchil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -cicloalchenil(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>), heterociclic, aril, heteroaril, halogen, -CN, -OR<sup>5</sup>, -SR<sup>5</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -S(O)R<sup>5</sup>, -S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5'</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>5'</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, 45

sau -C(O)OR<sup>5</sup>, în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, cicloalchenil, heterociclic, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul

- constand din oxo, halogen, -CN, -R<sup>5</sup>, -OR<sup>5</sup>, -SR<sup>5</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>,  
-S(O)R<sup>5</sup>, -S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>5</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, și -C(O)OR<sup>5</sup>;  
fiecare R<sup>2</sup> și R<sup>2'</sup> este în mod independent -H, -alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -alchenil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>),  
5 alchinil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -cicloalchil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -cicloalchenil(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicilil, aril, heteroaril, halogen, -  
CN, -OR<sup>5</sup>, -SR<sup>5</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -S(O)R<sup>5</sup>, -S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -  
NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>5</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, sau -C(O)OR<sup>5</sup>, în care fiecare alchil, alchenil, alchinil,  
cicloalchil, cicloalchenil, heterocicilil, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai  
mulți substituenți selectați din grupul constand din oxo, halogen, -CN, -R<sup>5</sup>, -OR<sup>5</sup>, -SR<sup>5</sup>, -NO<sub>2</sub>,  
-NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -S(O)R<sup>5</sup>, -S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>,  
10 NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>5</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, și -C(O)OR<sup>5</sup>; sau R<sup>2</sup> și R<sup>2'</sup>, împreună cu atomul la care ei sunt atașați, pot să  
se combine pentru a forma inel -cicloalchil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterociclu, spirociclu(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>) sau  
spiroheterociclu cu 5 până la 8 membri;  
sau R<sup>1</sup> și R<sup>2</sup>, împreună cu atomul la care ei sunt atașați, pot să se combine pentru a forma un -  
cicloalchil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) sau heterociclu cu 3 până la 8 membri;  
15 R<sup>3</sup> este în mod independent -H, -alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -alchenil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -alchinil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -cicloalchil(C<sub>3</sub>-  
C<sub>8</sub>), -cicloalchenil(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicilil, aril, heteroaril, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -  
S(O)R<sup>5</sup>, -S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, sau -C(O)OR<sup>5</sup>, în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil,  
cicloalchenil, heterocicilil, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți  
substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -R<sup>5</sup>, -OR<sup>5</sup>, -SR<sup>5</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -  
20 S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -S(O)R<sup>5</sup>, -S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>5</sup>, -  
C(O)R<sup>5</sup>, și -C(O)OR<sup>5</sup>;  
sau R<sup>2</sup> și R<sup>3</sup>, împreună cu atomii la care ei sunt atașați, pot să se combine pentru a forma un inel  
heterociclic cu 5 până la 8 membri;  
sau R<sup>1</sup> și R<sup>3</sup>, împreună cu atomul la care ei sunt atașați, pot să se combine pentru a forma un inel  
25 heterociclic cu 5 până la 8 membri, fuzionat opțional la un inel aril sau heteroaril;  
R<sup>4</sup> este -H, -alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -alchenil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -alchinil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -cicloalchil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>),  
-cicloalchenil(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicilil, aril, heteroaril, halogen, -CN, -OR<sup>5</sup>, -SR<sup>5</sup>, -NO<sub>2</sub>, -  
NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -S(O)R<sup>5</sup>, -S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>5</sup>, -  
C(O)R<sup>5</sup>, sau -C(O)OR<sup>5</sup>, în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, cicloalchenil,  
30 heterocicilil, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați  
din grupul constand din oxo, halogen, -CN, -R<sup>5</sup>, -OR<sup>5</sup>, -SR<sup>5</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -  
S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -S(O)R<sup>5</sup>, -S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>5</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, și -  
C(O)OR<sup>5</sup>;  
fiecare R<sup>5</sup> și R<sup>5'</sup> este în mod independent, la fiecare apariție, -H, -alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -alchenil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -  
35 alchinil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -cicloalchil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -cicloalchenil(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicilil, aril, heteroaril, halogen, -  
CN, -OR<sup>6</sup>, -SR<sup>6</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, -S(O)R<sup>6</sup>, -S(O)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -  
NR<sup>6</sup>S(O)R<sup>6</sup>, -C(O)R<sup>6</sup>, sau -C(O)OR<sup>6</sup>, în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil,  
cicloalchenil, heterocicilil, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți  
substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -R<sup>6</sup>, -OR<sup>6</sup>, -SR<sup>6</sup>, -NO<sub>2</sub>, -  
40 NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, -S(O)R<sup>6</sup>, -S(O)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -NR<sup>6</sup>S(O)R<sup>6</sup>, -  
C(O)R<sup>6</sup>, și -C(O)OR<sup>6</sup>;  
sau doi R<sup>5</sup> pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel aril  
substituit opțional cu unul sau mai mulți R<sup>6</sup>; sau doi R<sup>5</sup> pe atomi adiacenți împreună cu atomii la  
care ei sunt atașați formează un inel heteroaril substituit opțional cu unul sau mai mulți R<sup>6</sup>; sau doi  
45 R<sup>5</sup> pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel cicloalchil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)  
substituit opțional cu unul sau mai mulți R<sup>6</sup>; sau doi R<sup>5</sup> pe atomi adiacenți împreună cu atomii la  
care ei sunt atașați formează un inel heterocicloalchil substituit opțional cu unul sau mai mulți R<sup>6</sup>;  
sau doi R<sup>5</sup> pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel aril  
substituit opțional cu unul sau mai mulți R<sup>6</sup>; sau doi R<sup>5</sup> pe atomi adiacenți împreună cu atomii la  
50 care ei sunt atașați formează un inel heteroaril substituit opțional cu unul sau mai mulți R<sup>6</sup>; sau doi  
R<sup>5</sup> pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel cicloalchil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)  
substituit opțional cu unul sau mai mulți R<sup>6</sup>; sau doi R<sup>5</sup> pe atomi adiacenți împreună cu atomii la  
care ei sunt atașați formează un inel heterocicloalchil substituit opțional cu unul sau mai mulți R<sup>6</sup>;  
fiecare R<sup>6</sup> și R<sup>6'</sup> este în mod independent, la fiecare apariție, -H, -alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -alchenil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -  
55 alchinil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -cicloalchil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -cicloalchenil(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicilil, aril, heteroaril, halogen, -  
CN, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -S(O)R<sup>7</sup>, -S(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -  
NR<sup>7</sup>S(O)R<sup>7</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, sau -C(O)OR<sup>7</sup>, în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil,  
cicloalchenil, heterocicilil, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți  
substituenți selectați din grupul constand din oxo, halogen, -CN, -R<sup>7</sup>, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -  
60 -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -S(O)R<sup>7</sup>, -S(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)R<sup>7</sup>, -  
C(O)R<sup>7</sup>, și -C(O)OR<sup>7</sup>;

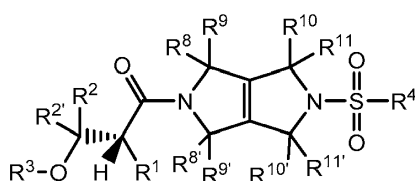
fiecare  $R^7$  și  $R^{7'}$  este în mod independent, la fiecare apariție, -H, -alchil( $C_1-C_6$ ), -alchenil( $C_2-C_6$ ), -alchinil( $C_2-C_6$ ), -cicloalchil( $C_3-C_8$ ), -cicloalchenil( $C_4-C_8$ ), heterocicil, aril, heteroaril, halogen, -CN, -OH, -SH, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>H, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)H, -S(O)NH<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>H, O-NHS(O)H, -C(O)H, sau -C(O)OH, în care fiecare alchil, alchenil, alchinil,

5 cicloalchil, cicloalchenil, heterocicil, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -OH, -SH, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>H, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)H, -S(O)NH<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>H, -NHS(O)H, -C(O)H, și -C(O)OH;

10 fiecare  $R^8$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ , și  $R^{11'}$  este în mod independent, la fiecare apariție, -H, -alchil( $C_1-C_6$ ), -alchenil( $C_2-C_6$ ), -alchinil( $C_2-C_6$ ), -cicloalchil( $C_3-C_8$ ), sau -cicloalchenil( $C_4-C_8$ ), în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil și cicloalchenil, este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din oxo, halogen, -CN, -R<sup>7</sup>, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, -S(O)R<sup>7</sup>, -S(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)R<sup>7</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, și -C(O)OR<sup>7</sup>;

15 și  
t este 0, 1, 2, sau 3.

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

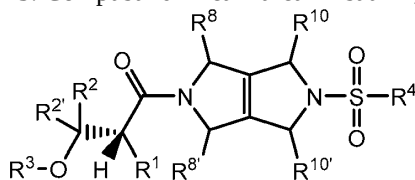


(Ia-2);

20

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

43. Compusul din realizarea 41 sau 42, având Formula (Ib-2):

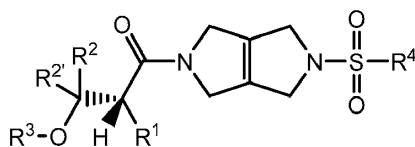


(Ib-2);

25

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

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



(Ic-2);

30

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

45. Compusul din oricare dintre realizările 41-44, în care  $R^1$  este -alchil( $C_1-C_6$ ) substituit opțional, aril substituit opțional, sau heteroaril substituit opțional.

46. Compusul din oricare dintre realizările 41-45, în care  $R^2$  și  $R^{2'}$  sunt fiecare în mod independent hidrogen sau -alchil( $C_1-C_6$ ) substituit opțional.

35

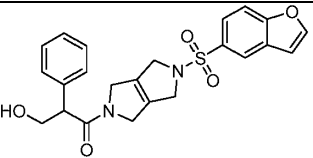
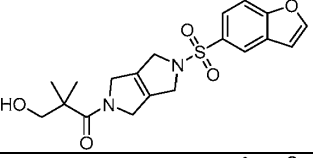
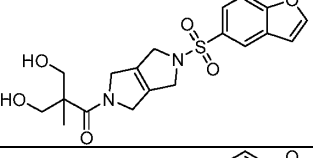
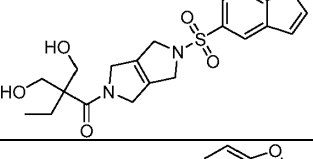
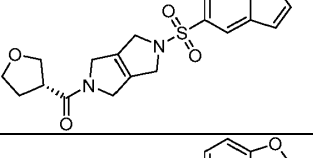
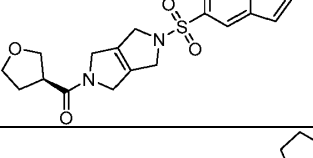
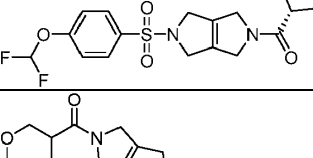
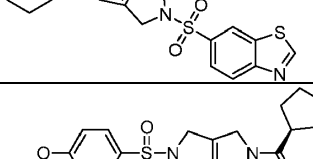
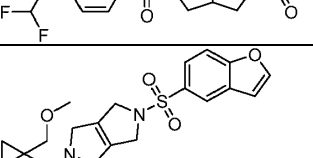
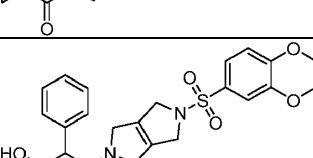
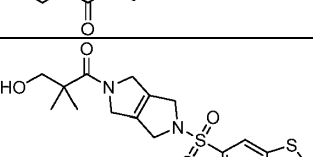
47. Compusul din oricare dintre realizările 41-46, în care  $R^3$  este hidrogen sau -alchil( $C_1-C_6$ ) substituit opțional.

48. Compusul din oricare dintre realizările 41-47, în care  $R^3$  este hidrogen.

49. Compusul din oricare dintre realizările 41-44, în care  $R^3$  și  $R^1$  luați împreună cu atomii la care ei sunt atașați, formează un inel heterociclic cu 5-6 membri substituit opțional.

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

| Exemplu | Structură | Denumire                                                                                                                                              |
|---------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1       |           | (S)-1-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă          |
| 2       |           | (R)-1-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă          |
| 3       |           | (R)-1-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)propan-1-onă |
| 4       |           | (S)-1-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)propan-1-onă |
| 5       |           | (R)-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanonă        |
| 6       |           | (S)-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanonă        |
| 7       |           | 1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-onă                              |

| Exemplu | Structură                                                                           | Denumire                                                                                                                           |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 8       |    | 1-(5-(benzofuran-5-ylsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă                       |
| 9       |    | 1-(5-(benzofuran-5-ylsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-onă                   |
| 10      |    | 1-(5-(benzofuran-5-ylsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropan-1-onă      |
| 11      |    | 1-(5-(benzofuran-5-ylsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-2,2-bis(hidroximetil)butan-1-onă                    |
| 12      |   | (R)-(5-(benzofuran-5-ylsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(tetrahidrofuran-3-il)metanonă                     |
| 13      |  | (S)-(5-(benzofuran-5-ylsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(tetrahidrofuran-3-il)metanonă                     |
| 14      |  | (R)-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(tetrahidrofuran-3-il)metanonă           |
| 15      |  | (5-(benzo[d]tiazol-6-ylsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanonă                 |
| 16      |  | (S)-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(tetrahidrofuran-3-il)metanonă           |
| 17      |  | (5-(benzofuran-5-ylsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(1-(metoximetil)ciclopropil)metanonă                   |
| 18      |  | 1-(5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă |
| 19      |  | 1-(5-(benzo[d]tiazol-6-ylsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-onă               |

| Exemplu | Structură | Denumire                                                                                                                             |
|---------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 20      |           | (R)-(5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanonă                     |
| 21      |           | 3-hidroxi-2,2-dimetil-1-(5-((2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)propan-1-onă          |
| 22      |           | 1-(5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxiopropan-1-onă                                  |
| 23      |           | (R)-1-(5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxiutan-1-onă                                 |
| 24      |           | (S)-1-(5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxiutan-1-onă                                 |
| 25      |           | 1-(5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-3-metilbutan-1-onă                            |
| 26      |           | (2S,3R și 2R,3S)-1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilbutan-1-onă |
| 27      |           | (2R,3R și 2S,3S)-1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilbutan-1-onă |
| 28      |           | (S)-1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-3-metil-2-fenilbutan-1-onă      |
| 29      |           | (S)-1-(5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă                   |
| 30      |           | (R)-1-(5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă                   |

| Exemplu | Structură | Denumire                                                                                                                                             |
|---------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 31      |           | (S)-1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă                             |
| 32      |           | (S)-1-(5-((2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă |
| 33      |           | (S)-1-(5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanonă         |
| 34      |           | (R)-1-(5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanonă         |
| 35      |           | (S)-1-(5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă             |
| 36      |           | (5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(1-(metoximetil)ciclopropil)metanonă             |
| 37      |           | 1-(5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-onă             |
| 38      |           | 1-(5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-3-metilbutan-1-onă                  |
| 39      |           | (5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanonă                   |
| 40      |           | 3-hidroxi-1-(5-((4-metoxifenil)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)propan-1-onă                                                   |
| 41      |           | (S)-1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)propan-1-onă                    |

| Exemplu | Structură | Denumire                                                                                                                                     |
|---------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 42      |           | (R)-1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)propan-1-onă            |
| 43      |           | (5-(benzo[d]thiazol-6-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(2,3-dihydrobenzofuran-3-il)metanonă                          |
| 44      |           | (R)-(5-(piridin-2-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(tetrahydro-2H-piran-3-il)metanonă                                |
| 45      |           | (S)-(5-(piridin-2-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(tetrahydro-2H-piran-3-il)metanonă                                |
| 46      |           | 3-hidroxi-1-(5-((4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-2-fenilpropan-1-onă |
| 47      |           | (5-((4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(tetrahydrofuran-3-il)metanonă   |
| 48      |           | 1-(5-(benzo[d]thiazol-6-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă                              |
| 49      |           | 1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă                         |
| 50      |           | (2S)-3-hidroxi-2-fenil-1-[5-(piridin-3-sulfonyl)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirol[3,4-c]pirol-2-il]propan-1-onă                                       |
| 51      |           | (2S)-3-hidroxi-2-fenil-1-[5-(piridin-2-sulfonyl)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirol[3,4-c]pirol-2-il]propan-1-onă                                       |
| 52      |           | (2S)-3-hidroxi-2-fenil-1-(5-{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonyl}-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirol[3,4-c]pirol-2-il)propan-1-onă                 |
| 53      |           | 3-metoxi-1-(5-((4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)propan-1-onă; și      |



| Exemplu | Structură | Denumire                                                                                                                |
|---------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 54      |           | 1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxiopropan-1-onă.          |
| 55      |           | (5-(benzofuran-5-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanonă                |
| 56      |           | (5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(morfolin-3-il)metanonă                   |
| 57      |           | 1-(5-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-metoxipropan-1-onă |
| 58      |           | 1-(5-(benzofuran-5-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-metoxipropan-1-onă                       |

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

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

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

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

15 66. O metodă de creștere a duratei de viață a globulelor roșii sanguine cuprinzând administrarea la un subiect care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente dintr-un compus din oricare dintre realizările 1-61 sau o compoziție din realizarea 62.

67. O metodă de reglare a nivelurilor de 2,3-difosfoglicerat în sânge cuprinzând administrarea la un subiect care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente dintr-un compus din oricare dintre realizările 1-61 sau o compoziție din realizarea 62.

20 68. O metodă de reglare a nivelurilor de ATP în sânge cuprinzând administrarea la un subiect care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente dintr-un compus din oricare dintre realizările 1-61 sau o compoziție din realizarea 62.

69. O metodă de tratare anemiei hemolitice non-sferocitice ereditare cuprinzând administrarea la un subiect care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente dintr-un compus din oricare dintre realizările 1-61 sau o compoziție din realizarea 62.

25 70. O metodă de tratare a unei boli sau tulburări asociate cu niveluri crescute de 2,3-difosfoglicerat cuprinzând administrarea la un subiect care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente dintr-un compus din oricare dintre realizările 1-61 sau o compoziție din realizarea 62.

30 71. O metodă de tratare a unei boli sau tulburări asociate cu niveluri scăzute de ATP cuprinzând administrarea la un subiect care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente dintr-un compus din oricare dintre realizările 1-61 sau o compoziție din realizarea 62.

72. Metoda din oricare din realizările 63-64 sau 70-71, în care boala sau tulburarea este selectată din grupul constând din boala celulelor în seceră, anemie cu celule în seceră, talasemie (de exemplu, beta-talasemie), anemie hemolitică non-sferocitică ereditară, anemie hemolitică (de ex., anemie hemolitică cronică cauzată de deficitul de fosfoglicerat kinază), sferocitoză ereditară, eliptocitoză ereditară, abetalipoproteinemie (sau sindrom Bassen-Kornzweig), hemoglobinurie paroxistică nocturnă, anemie hemolitică dobândită (de ex., anemii congenitale (de ex, enzimopatii)), sau anemia din boli cronice.

73. O metodă de tratare a unei boli sau tulburări cuprinzând administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente dintr-un compus din oricare dintre realizările 1-61 sau o compoziție din realizarea 62.

5 74. Metoda din realizarea 73, în care boala sau tulburarea este selectată din grupul constând din boala celulelor în seceră, anemie cu celule în seceră, talasemie (de exemplu, beta-talasemie), anemie hemolitică non-sferocitică ereditară, anemie hemolitică (de ex., anemie hemolitică cronică cauzată de deficitul de fosfoglicerat kinază), sferocitoză ereditară, eliptocitoză ereditară, abetalipoproteinemie (sau sindrom Bassen-Kornzweig), hemoglobinurie paroxistică nocturnă, anemie hemolitică dobândită (de ex., anemii congenitale (de ex, enzimopatii)), sau anemia din

10 boli cronice.

75. Metoda din realizarea 74, în care boala sau tulburarea este anemie cu celule în seceră.

76. Metoda din realizarea 74, în care boala sau tulburarea este anemie hemolitică.

77. Metoda din realizarea 74, în care boala sau tulburarea este beta talasemie.

15 78. Un Compus care Activează PKR având un % Nr. de ori@1,54  $\mu$ M de cel puțin 75%, în conformitate cu Protocolul de Analiză a Luminiscenței din Exemplul 47.

79. Compusul care Activează PKR din realizarea 78 având un % Nr. de ori@1,54  $\mu$ M de 75-500%.

80. Compusul care Activează PKR din realizarea 79 având un % Nr. de ori@1,54  $\mu$ M de 250-500%.

20

### **EXEMPLE**

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

30 Următoarele sunt exemple ilustrative, dar nelimitative, ale anumitor realizări din prezenta divulgare. Schemele de sinteză sunt prezentate pentru sinteza anumitor compuși divulgați în acest document.

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

|                    |                                                                                                           |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ACN                | acetonitril                                                                                               |
| AcOH               | acid acetic                                                                                               |
| 35 AIBN            | azobisisobutironitril                                                                                     |
| AlCl <sub>3</sub>  | triclororură de aluminiu                                                                                  |
| BoC <sub>2</sub> O | di- <i>terț</i> -butil dicarbonat                                                                         |
| NaBH <sub>4</sub>  | borohidruură de sodiu                                                                                     |
| BOP                | 4-(3-(piridin-3-ilmetil)ureido)benzensulfinat de amoniu                                                   |
| 40 Saramură        | soluție apoasă saturată de clorură de sodiu                                                               |
| CDCl <sub>3</sub>  | cloroform deuterat                                                                                        |
| $\delta$           | deplasare chimică                                                                                         |
| DCM                | diclorometan sau clorură de metilen                                                                       |
| DCE                | dicloroetan                                                                                               |
| 45 DIEA            | <i>N,N</i> -diizopropiletilamină                                                                          |
| DMA                | <i>N,N</i> -dimetilacetamidă                                                                              |
| DMF                | <i>N,N</i> -dimetilformamidă                                                                              |
| DMSO               | dimetilsulfoxid                                                                                           |
| DMT                | dimercaptotriazină                                                                                        |
| 50 EDCI            | clorhidrat de <i>N</i> 1-((etilimino)metilen)- <i>N</i> 3, <i>N</i> 3 -dimetilpropan-1,3 -diamină         |
| echiv              | echivalenți                                                                                               |
| EtOAc, EA          | acetat de etil                                                                                            |
| EtOH               | etanol                                                                                                    |
| h                  | oră                                                                                                       |
| 55 HCl             | acid clorhidric                                                                                           |
| <sup>1</sup> H RMN | rezonanță magnetică nucleară de proton                                                                    |
| HOAc               | acid acetic                                                                                               |
| HATU               | hexafluorofosfat de 2-(3 <i>H</i> -[1,2,3]triazolo[4,5- <i>b</i> ]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilzouroni |
| HBTU               | hexafluorofosfat de O-(Benzotriazol-il) <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluroni                                 |
| 60 HOBT            | hidrat de 1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ][1,2,3]triazol-1-ol                                                |
| HPLC               | cromatografie de lichide de înaltă performanță                                                            |

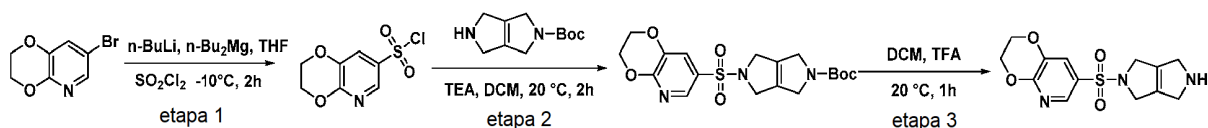
|    |                                    |                                                |
|----|------------------------------------|------------------------------------------------|
|    | Hz                                 | hertz                                          |
|    | KOAc                               | acetat de potasiu                              |
|    | LCMS                               | cromatografie de lichide/spectrometrie de masă |
|    | LDA                                | litiu diizopropilamidă                         |
| 5  | (M+1)                              | masă + 1                                       |
|    | <i>m</i> -CPBA                     | acid <i>m</i> -cloroperbenzoic                 |
|    | MeOH                               | metanol                                        |
|    | min                                | minut(e)                                       |
|    | <i>n</i> -BuLi                     | <i>n</i> -butil litiu                          |
| 10 | NCS                                | <i>N</i> -clorosuccinimidă                     |
|    | NaH                                | hidruură de sodiu                              |
|    | NaHCO <sub>3</sub>                 | bicarbonat de sodiu                            |
|    | NaOH                               | hidroxid de sodiu                              |
|    | Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>    | sulfat de sodiu                                |
| 15 | Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> | tris(dibenzilidenacetone)dipaladiu(0)          |
|    | PFA                                | paraformaldehidă                               |
|    | PTLC                               | cromatografie preparativă în strat subțire     |
|    | RT                                 | temperatura camerei                            |
|    | R <sub>t</sub>                     | timp de retenție                               |
| 20 | SFC                                | cromatografie în fluid supercritic             |
|    | SPE                                | extracție în fază solidă                       |
|    | TEA                                | triethylamină                                  |
|    | TFAA                               | anhidridă trifluoroacetică                     |
|    | TMSCN                              | cianură de trimetilsilil                       |
| 25 | THF                                | tetrahidrofuran                                |
|    | TLC                                | cromatografie în strat subțire                 |
|    | Xantphos                           | 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxantenă     |
|    | ZnI <sub>2</sub>                   | iodură de zinc                                 |

## 30 Materiale

În afară de cazul când s-a notat altfel, toate materiale au fost obținute de la furnizori comerciali și au fost utilizate fără purificare suplimentară. Solvenții anhidri au fost obținuți de la Sigma-Aldrich (Milwaukee, WI) și utilizați direct. Toate reacțiile care implică reactivi sensibili la aer sau umezeală au fost efectuate sub o atmosferă de azot.

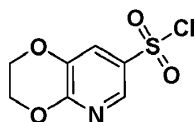
### Intermediar 1: 2-[2*H*,3*H*-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-7-sulfonil]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-pirolo[3,4-*c*]pirol

40



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

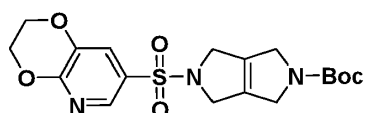
45



Intr-un balon cu fund rotund de 100 mL purjat și menținut sub o atmosferă inertă de azot a fost plasată o soluție de *n*-BuLi în hexan (2.5 M, 2 mL, 5,0 mmol, 0,54 echiv) și o soluție de *n*-Bu<sub>2</sub>Mg în heptani (1,0 M, 4,8 mL, 4,8 mmol, 0,53 echiv). Soluția rezultată a fost agitată timp de 10 min la RT (20 °C). Aceasta a fost urmată de adăugarea în picătură a unei soluții de 7-bromo-2*H*,3*H*-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridină (2 g, 9,26 mmol, 1,00 echiv) în tetrahidrofuran (16 mL) cu agitare, la -10 °C, în 10 min. Amestecul rezultat a fost agitat timp de 1 oră la -10 °C. Amestecul de reacție a fost adăugat încet la o soluție de clorură de tionil (16 mL) la -10 °C. Amestecul rezultat a

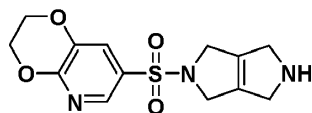
fost agitat timp de 0,5 h la -10 °C. Reacția a fost apoi stinsă prin adăugarea cu grijă a 30 mL de soluție saturată de clorură de amoniu la 0 °C. Amestecul rezultat a fost extras cu 3x50 mL de diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel, eluând cu acetat de etil/eter de petrol (1:3). Aceasta a furnizat 1,3 g (60%) de clorură de 2*H*,3*H*-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-7-sulfonil ca solid alb. LCMS *m/z*: calculat pentru C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>ClNO<sub>4</sub>S: 235,64; găsit: 236 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapă 2.** 5-[2*H*,3*H*-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-7-sulfonil]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-pirolo[3,4-*c*]pirol-2-carboxilat de *terț*-butil



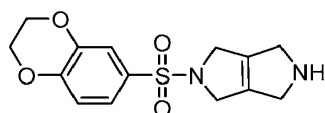
Intr-un balon cu fund rotund de 100 mL a fost plasată clorură de 2*H*,3*H*-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-7-sulfonil (1,3 g, 5,52 mmol, 1,00 echiv), 1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-pirolo[3,4-*c*]pirol-2-carboxilat de *terț*-butil (1,16 g, 5,52 mmol), diclorometan (40 mL), și trietilamină (1,39 g, 13,74 mmol, 2,49 echiv). Soluția a fost agitată timp de 2 ore la 20 °C, apoi diluată cu 40 mL de apă. Amestecul rezultat a fost extras cu 3x30 mL de diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel, eluând cu diclorometan/metanol (10:1). Aceasta a furnizat 1,2 g (53%) de 5-[2*H*, 3*H*-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-7-sulfonil]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-pirolo[3,4-*c*]pirol-2-carboxilat de *terț*-butil ca solid galben. LCMS *m/z*: calculat pentru C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S: 409,46; găsit: 410 [M+H]<sup>+</sup>.

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



Intr-un balon cu fund rotund de 100 mL a fost plasat 5-[2*H*,3*H*-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-7-sulfonil]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-pirolo[3,4-*c*]pirol-2-carboxilat de *terț*-butil (1,2 g, 2,93 mmol, 1,00 echiv), diclorometan (30 mL), și acid trifluoroacetic (6 mL). Soluția a fost agitată timp de 1 oră la 20 °C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost dizolvat în 10 mL de metanol și pH-ul a fost ajustat la 8 cu bicarbonat de sodiu (2 mol/L). Soluția rezultată a fost extrasă cu 3x10 mL de diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate sub vid. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel, eluând cu diclorometan/metanol (10:1). Aceasta a furnizat 650 mg (72%) de 2-[2*H*,3*H*-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-7-sulfonil]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-pirolo[3,4-*c*]pirol ca solid galben. LCMS *m/z*: calculat pentru C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: 309,34; găsit: 310 [M+H]<sup>+</sup>.

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



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

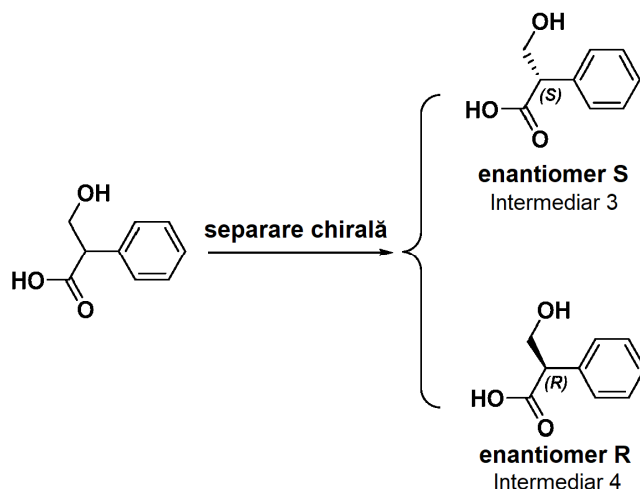
**Etapă 2:** 5-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-sulfonil)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-pirolo[3,4-*c*]pirol-2-carboxilat de *terț*-butil

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

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

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

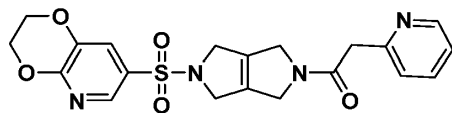
**Intermediari 3 și 4. acid (S)-3-hidroxi-2-fenilpropanoic și acid (R)-3-hidroxi-2-fenilpropanoic**



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

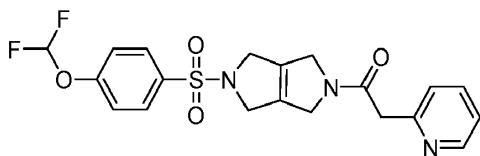
$^1H$  RMN (300MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm 12,31 (br s, 1H), 7,40-7,20 (m, 5H), 4,94 (br s, 1H), 3,92 (t,  $J$  = 9 Hz, 1H), 3,67-3,54 (m, 2H). Enantiomer S:  $\alpha_D^{16,7} = -110$  (C 0,02, apă); [literatură: -79] enantiomer R:  $\alpha_D^{16,7} = +125$  (C 0,02, apă).

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



S-a preparat în conformitate cu condițiile de reacție descrise de Exemplul 1 din reactivi adecvați. 1-(5-((2,3-Dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-*c*]pirol-2(1*H*)-il)-2-(piridin-2-il)etan-1-ona a fost izolată ca solid alb (300 mg, 76%). LC-MS:  $m/z$ : calculat pentru  $C_{20}H_{20}N_4O_5S$ : 428,12; găsit 429,10  $[M+H]^+$ .

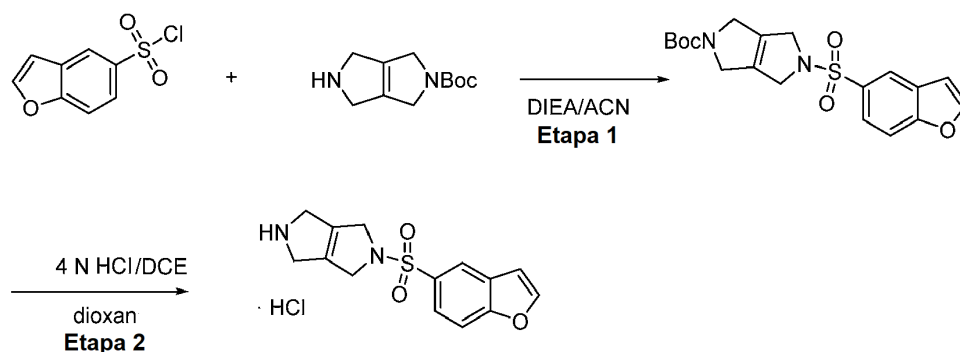
**Intermediar 6: 1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-*c*]pirol-2(1*H*)-il)-2-(piridin-2-il)etan-1-onă**



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

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

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



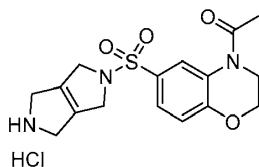
#### Etapa 1. 5-(benzofuran-5-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-carboxilat de *terț*-butil

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

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

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

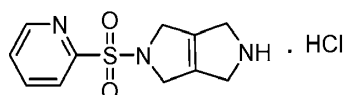
#### Intermediar 8: clorhidrat 1-(6-((3,4,5,6-Tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)sulfonyl)-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-il)etan-1-onă.



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

5

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



10

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

15

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

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

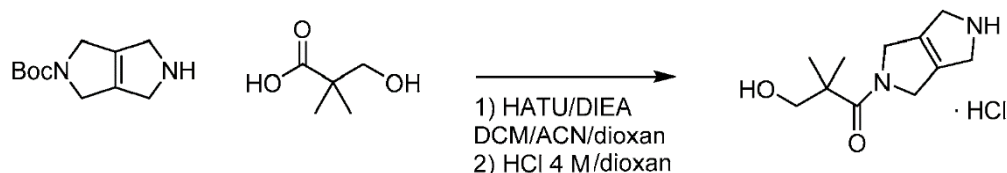
20

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

S-a izolat ca solid alb (467 mg, randament cantitativ). LCMS:  $m/z = 252$   $[M+H]^+$ .

25

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

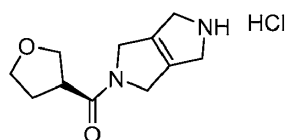


30

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

40

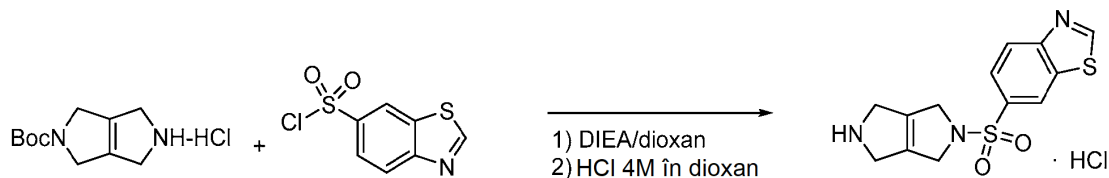
**Intermediar 11: (R)-(tetrahydrofuran-3-il)(3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)metanonă, sare clorhidrat**



45

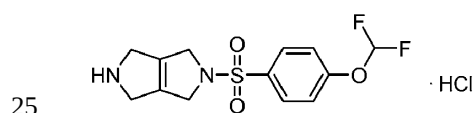
S-a preparat în conformitate cu procedeul pentru Intermediarul 10, utilizând precursorii sintetici adecvați.

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



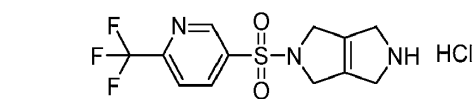
Intr-un balon cu fund rotund de 50 mL s-a adăugat clorhidrat de 3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-carboxilat de *terț*-butil (0,5 g, 2,026 mmol), DIEA (1,059 ml, 6,08 mmol), și dioxan (10 mL) pentru a da o suspensie maro. S-a adăugat clorură de benzo[d]tiazol-6-sulfonyl (0,497 g, 2,128 mmol).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

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



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

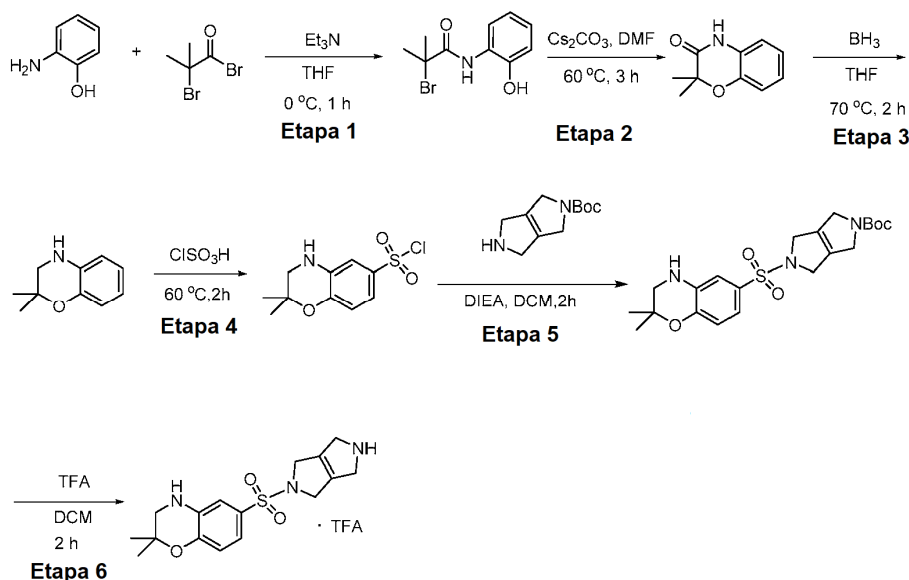
**Intermediar 14:** 2-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonyl)-1,2,3,4,5,6-hexahidropirol[3,4-c]pirol, sare HCl



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

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





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

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

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

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

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

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

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

40                      2,2-Dimetil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazină (500 mg, 3.06 mmol, 1,00 echiv) a fost plasată într-un de balon cu fund rotund cu 3 gături, de 100 mL și răcită la 0 °C. S-a adăugat în picătură acid clorsulfonic (5 g, 42,91 mmol, 14,01 echiv). Soluția a fost agitată timp de 2 ore la 60 °C. Masa de reacție a fost apoi stinsă prin adăugare de apă (50 mL) și extrasă cu diclorometan (50 mL). Faza organică a fost spălată cu saramură (3x20 mL), uscată pe sulfat de sodiu anhidru și

concentrată sub vid pentru a furniza clorură de 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-sulfonil (0,14 g, 17%) ca ulei galben.

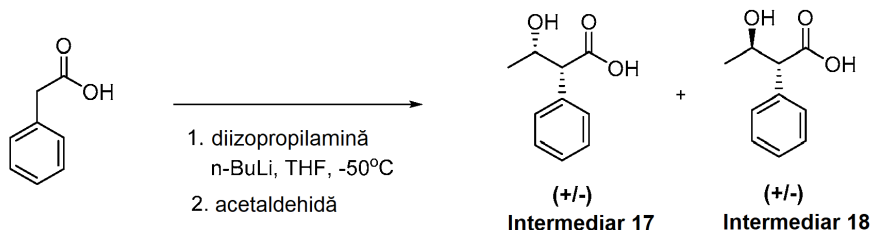
**Etapă 5. 5-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-sulfonil)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirol[3,4-c]pirol-2-carboxilat de *terț*-butil**

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

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

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

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



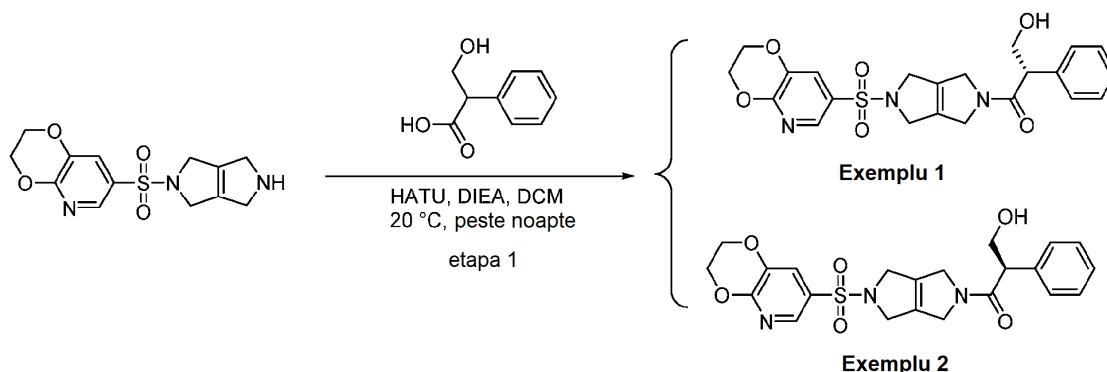
Intr-un balon cu fund rotund cu 3 găuri, de 250 mL purjat și menținut sub o atmosferă inertă de azot s-au adăugat acid 2-fenilacetic (2 g, 14,69 mmol, 1,00 echiv) și tetrahidrofuran (50 mL). S-a adăugat cu agitare LDA (3,00 echiv, 22 mL, 2 N în THF), la -50 °C. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 1 oră la -50 °C, apoi s-a adăugat acetaldehidă (1,94 g, 3,00 echiv). Masa de reacție a fost agitată timp de 1 oră la -50 °C și apoi 1 h la RT. S-a adăugat soluție apoasă de acid clorhidric 3 N (20 mL) și amestecul a fost extras cu acetat de etil (2x100 mL). Faza organică a fost uscată pe sulfat de sodiu anhidru, filtrată și concentrată sub vid. Reziduul a fost purificat prin a flash cromatografie pe coloană pe silicagel, eluat cu diclorometan/metanol (10:1). Aceasta a furnizat:

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

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

50

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



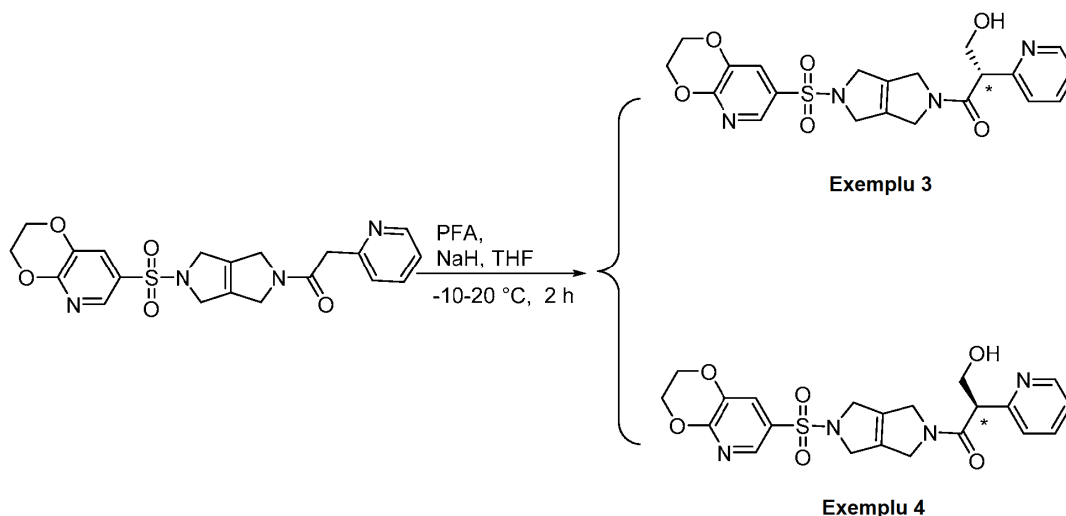
5

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

**Exemplul 2** <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,13 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,31-7,18 (m, 5H), 4,75 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,52-4,45 (m, 2H), 4,40-4,36 (m, 1H), 4,34-4,26 (m, 2H), 4,11-3,87 (m, 8H), 3,80-3,78 (m, 1H), 3,44-3,43 (m, 1H). LC-MS (ESI) *m/z*: calculat pentru C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S: 457,13; găsit: 458,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**Exemplul 1** <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,13 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,31-7,20 (m, 5H), 4,75 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,50-4,47 (m, 2H), 4,40-4,36 (m, 1H), 4,32-4,29 (m, 2H), 4,11-3,87 (m, 8H), 3,80-3,77 (m, 1H), 3,44-3,41 (m, 1H). LC-MS (ESI) *m/z*: calculat pentru C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S: 457,13; găsit: 458,0 [M+H]<sup>+</sup>.

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

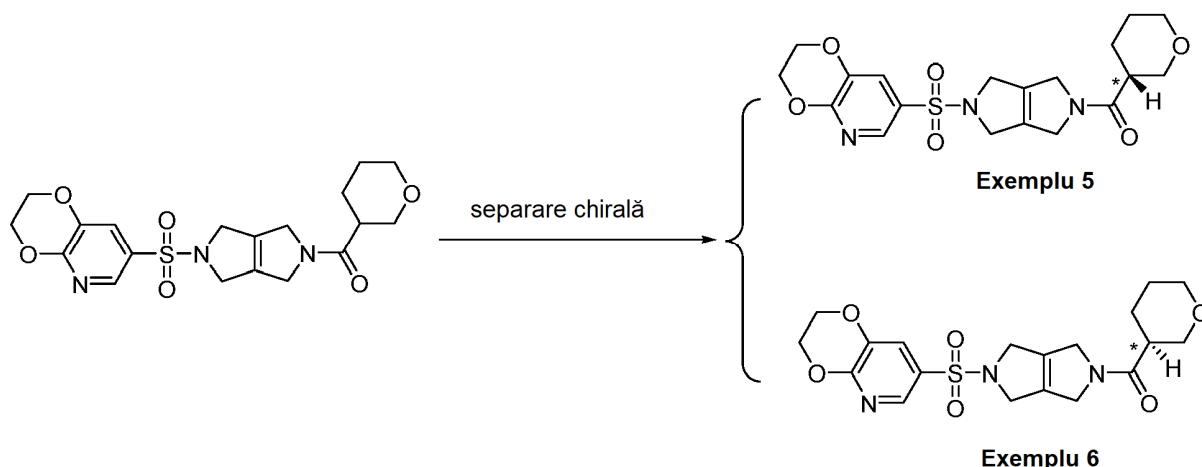


Intr-un balon cu fund rotund de 25 mL s-au plasat 1-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirol-2(1H)-il)-2-(piridin-2-il)etan-1-onă (80 mg, 0,17 mmol, 1,00 echiv) și tetrahidrofuran (10 mL). S-a adăugat hidrură de sodiu (dispersie 60% în ulei mineral, 8 mg, 0,20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

**(Exemplul 4):** <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,45-8,43 (m, 1H), 8,14 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,74-7,62 (m, 1H), 7,62 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,30-7,22 (m, 2H), 4,80 (t, *J* = 5,20 Hz, 1H), 4,50-4,48 (m, 2H), 4,40-4,37 (m, 1H), 4,32-4,30 (m, 2H), 4,05-3,91 (m, 9H), 3,70-3,65 (m, 1H). LC-MS (ESI) *m/z*: calculat pentru C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S: 458,49; găsit: 459,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Exemplul 3):** <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,45-8,43 (m, 1H), 8,14 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,74-7,62 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,30-7,22 (m, 2H), 4,80 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,50-4,48 (m, 2H), 4,40-4,37 (m, 1H), 4,32-4,30 (m, 2H), 4,05-3,91 (m, 9H), 3,70-3,65 (m, 1H). LC-MS (ESI) *m/z*: calculat pentru C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S: 458,49; găsit: 459,0 [M+H]<sup>+</sup>.

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

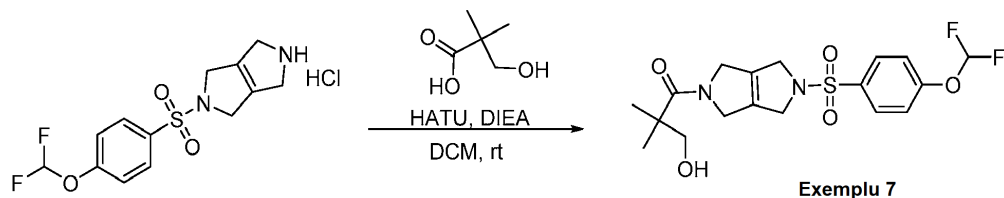


(5-((2,3-Dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-*c*]pirol-2(1*H*)-il)(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)metanonă a fost preparată utilizând condițiile de reacție descrise de Exemplul 1, din reactivii adecvați. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel eluat cu diclorometan/metanol (20:1) și purificat suplimentar prin HPLC prep (Coloană: Prep Coloană XBridge BEH C18 OBD, 130 Å, 5 μm, 19 mm x 150 mm; Fază mobilă: apă (10 mmol NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), MeCN (MeCN 1% până la 40% în timp de 8 min); Debit: 20 mL/min; Detector: 254 & 220 nm). Cei doi enantiomeri au fost separați prin prep-HPLC chirală (Coloană, Daicel CHIRALPAK® IB, 2,0 cm x 25 cm, 5 μm; fază mobilă A: DCM, fază B: Etanol (se menține DCM 75% timp de 13 min); Debit: 14 ml/min; Detector, UV 254 & 220 nm; Timp de retenție: Exemplul 5: 9,22 min, Exemplul 6: 11,57 min) pentru a furniza (R sau S)-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-*c*]pirol-2(1*H*)-il)(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)metanonă ca solid alb (5,3 mg, 2%) și (S sau R)-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-*c*]pirol-2(1*H*)-il)(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)metanonă ca solid alb (4,9 mg, 2%). Stereochimia absolută nu a fost determinată (\*).

**Exemplul 5** <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,31 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 4,57-4,50 (m, 2H), 4,36-4,25 (m, 4H), 4,15-4,09 (m, 6H), 3,94-3,88 (m, 2H), 3,56-3,50 (m, 1H), 3,49-3,33 (m, 1H), 2,63-2,60 (m, 1H), 1,95-1,78 (m, 2H), 1,67-1,61 (m, 2H). LC-MS (ESI) *m/z*: calculat pentru C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S: 421,13; găsit: 422 [M+H]<sup>+</sup>.

**Exemplul 6** <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,30 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 4,54-4,52 (m, 2H), 4,35-4,27 (m, 4H), 4,15-4,09 (m, 6H), 3,95-3,90 (m, 2H), 3,56-3,50 (m, 1H), 3,42-3,35 (m, 1H), 2,65-2,60 (m, 1H), 1,95-1,78 (m, 2H), 1,67-1,62 (m, 2H). LC-MS (ESI) *m/z*: calculat pentru C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S: 421,13; găsit: 422 [M+H]<sup>+</sup>.

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

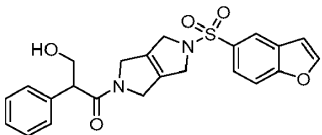
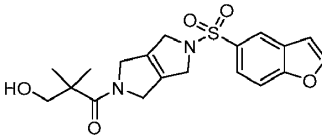
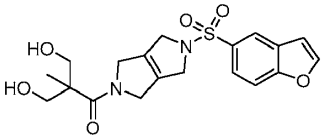
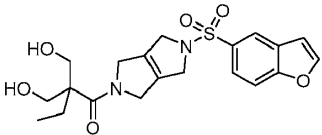
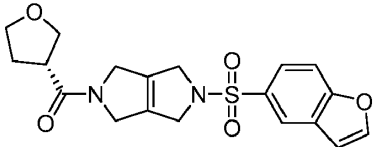
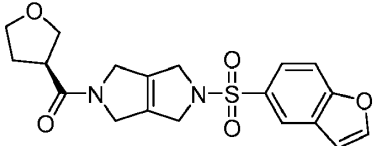


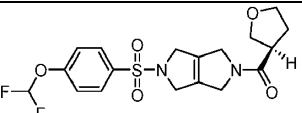
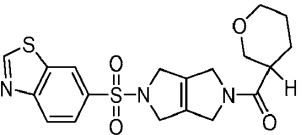
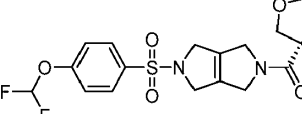
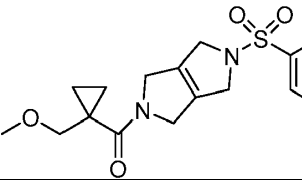
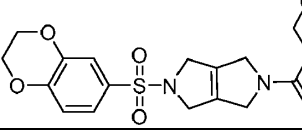
Intr-un balon cu fund rotund de 50 mL a fost plasat clorhidrat de 2-[[4-(difluorometoxi)benzen]sulfonil]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-pirolo[3,4-*c*]pirol (113 mg, 0,32 mmol, 1,00 echiv), diclorometan (10 mL), acid 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoic (41 mg, 0,35 mmol, 1,10 echiv), DIEA (123 mg, 0,95 mmol,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

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm 7,89-7,92 (m, 2H), 7,39-7,42 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 7,17-7,66 (t,  $J = 73,2$  Hz, 1H), 4,68-4,72 (t,  $J = 5,4$  Hz, 1H), 3,90-4,50 (m, 8H), 3,40-3,42 (d,  $J = 5,4$  Hz, 2H), 1,09 (s, 6H). LC-MS (ESI)  $m/z$ : Calculat pentru  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ : 416,12; găsit: 417  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

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

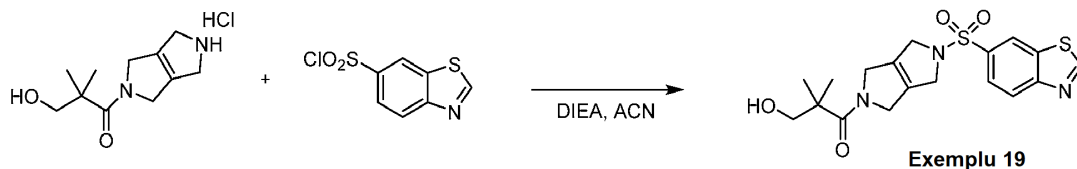
Tabelul 1.

| Exemplu | Structură, Denumire                                                                                                                                                                                                | LCMS          | $^1\text{H}$ RMN                            |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------------------------------------|
| 8       | <br>1-(5-(Benzofuran-5-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă                    | $m/z$ : 439   |                                             |
| 9       | <br>1-(5-(Benzofuran-5-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-onă                | $m/z$ : 391   |                                             |
| 10      | <br>1-(5-(Benzofuran-5-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropan-1-onă | $m/z$ : 407   |                                             |
| 11      | <br>1-(5-(Benzofuran-5-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-2,2-bis(hidroximetil)butan-1-onă               | $m/z$ : 421   |                                             |
| 12      | <br>2-(1-Benzofuran-5-sulfonyl)-5-[(3R)-oxolane-3-carbonil]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirol[3,4-c]pirol                                 | $m/z$ : 389,1 |                                             |
| 13      | <br>2-(1-Benzofuran-5-sulfonyl)-5-[(3S)-oxolane-3-carbonil]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirol[3,4-c]pirol                                 | $m/z$ : 389,1 |                                             |
| 14      |                                                                                                                                                                                                                    | $m/z$ :       | (300 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ ppm 7,89- |

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

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

5



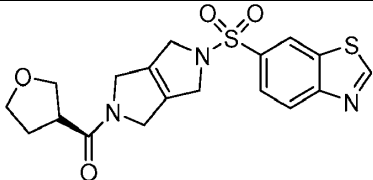
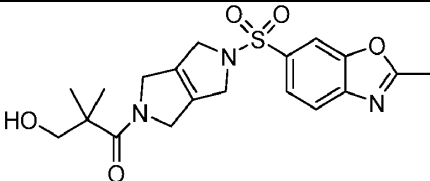
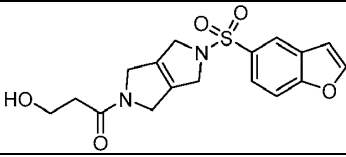
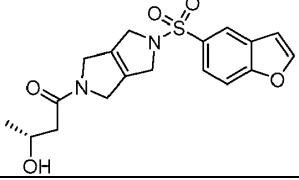
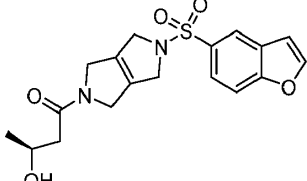
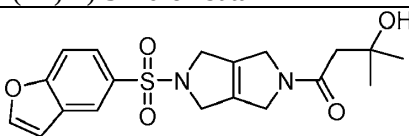
La o soluție de clorhidrat de 3-hidroxi-2,2-dimetil-1-(3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)propan-1-onă (300 μl, 0,060 mmol) 0,2 M în CH<sub>3</sub>CN cu DIEA 10% s-a adăugat o soluție de clorură de benzo[d]tiazol-6-sulfonyl (300 μl, 0,06 mmol) 0,2 M în CH<sub>3</sub>CN cu DIEA 3%. Masa de reacție a fost agitată la RT timp de 5 ore, apoi concentrată și partiționată între acetat de etil și NaOH apos (1 N). Faza organică a fost concentrată sub presiune redusă și materialul brut a fost

10

purificat prin HPLC prep pentru a furniza 1-(5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1*H*)-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-onă (2,6 mg, randament 10 %). LCMS:  $m/z$  408 [M+H]<sup>+</sup>.

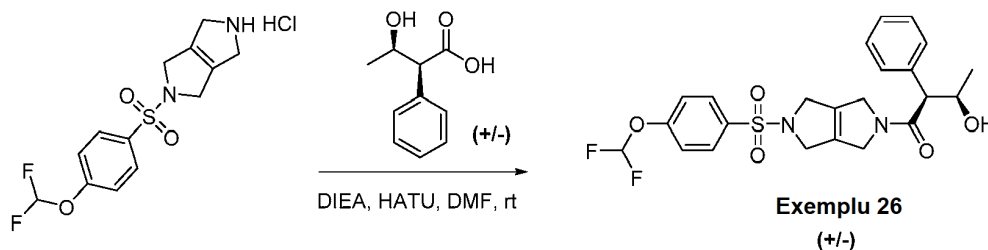
Exemplele în Tabelul 2 de mai jos au fost preparate în conformitate cu procedeul prezentat mai sus pentru Exemplul 19, utilizând precursorii sintetici adecvați.

Tabelul 2.

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

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



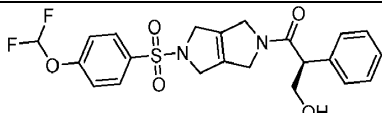


- Intr-o fiolă de 8 mL s-a adăugat clorhidrat de 2-((4-(difluorometoxi)fenil)-sulfonil)-1,2,3,4,5,6-hexahidropirol[3,4-c]pirol (64 mg, 0,18 mmol, 1,00 echiv), DMF (1,50 mL), DIEA (58 mg, 0,45 mmol, 2,50 echiv), acid (2S,3R și 2R,3S)-3-hidroxi-2-fenilbutanoic (40 mg, 0,22 mmol, 1,20 echiv), și HATU (84 mg, 0,22 mmol, 1,20 echiv). Soluția a fost agitată timp de 16 h la RT. Soluția a fost diluată cu 50 mL de acetat de etil, spălată cu 4x15 mL de sare, uscată pe sulfat de sodiu anhidru și concentrată sub vid. Produsul brut a fost purificat prin TLC prep (DCM/EA = 1/2) pentru a furniza (2S,3R și 2R,3S)-1-(5-[[4-(difluorometoxi)benzen]sulfonil]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirol[3,4-c]pirol-2-il)-3-hidroxi-2-fenilbutan-1-onă ca solid alb (41 mg, 47%). <sup>1</sup>H RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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]<sup>+</sup>.

- Exemplele din Tabelul 3 de mai jos au fost preparate în conformitate cu procedeul prezentat mai sus pentru Exempletul 26, utilizând precursorii sintetici adecvați.

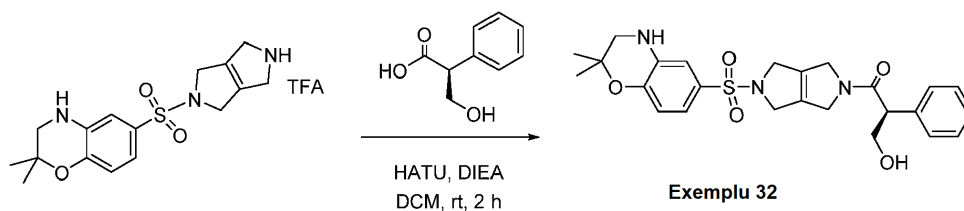
Tabelul 3.

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

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

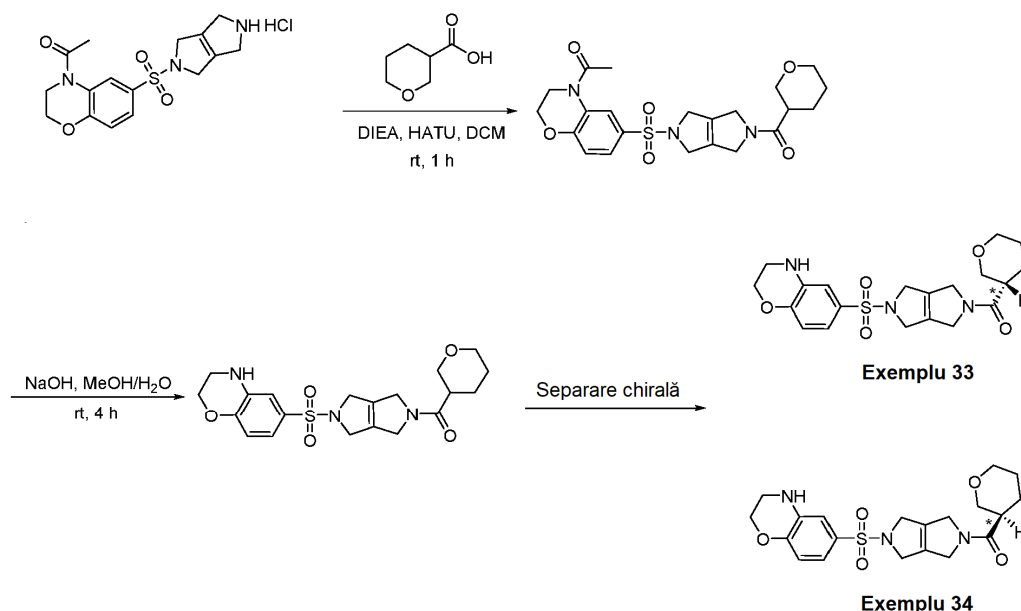
**Exemplul 32:** (2S)-1-[5-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-sulfonyl)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirololo[3,4-c]pirol-2-il]-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă

5



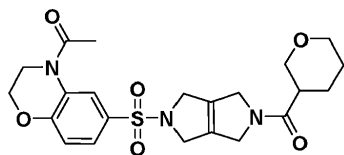
Intr-un balon cu fund rotund de 25-mL s-a adăugat 2,2-dimetil-6-[1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirololo[3,4-c]pirol-2-sulfonyl]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazină, ca sare cu TFA (112 mg, 0,25 mmol, 1,00 echiv), acid (2S)-3-hidroxi-2-fenilpropanoic (42 mg, 0,25 mmol, 1,00 echiv), HATU (80 mg, 0,21 mmol, 0,84 echiv),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

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



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

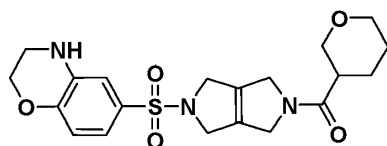
5



Intr-o fiolă de 8 mL purjată și menținută sub o atmosferă inertă de azot s-a adăugat acid oxan-3-carboxilic (62,4 mg, 0,48 mmol, 1,20 echiv), DIEA (154,8 mg, 1,20 mmol, 3,00 echiv), 1-(6-((3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-*c*]pirol-2(1*H*)-il)sulfonil)-2,3-dihidro-4*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-4-il)etan-1-onă, ca sare clorhidrat (154,4 mg, 0,40 mmol, 1,00 echiv), HATU (167,2 mg, 0,44 mmol, 1,10 echiv), și diclorometan (4 ml). Soluția a fost agitată timp de 4 ore la temperatura camerei, apoi concentrată sub vid. Produsul brut a fost purificat prin TLC prep (DCM/MeOH = 15/1) pentru a furniza 100 mg (54%) de 1-(6-[5-[(oxan-3-il)carbonil]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-pirolo[3,4-*c*]pirol-2-sulfonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-4-il)etan-1-onă, ca solid alb. LCMS (ESI) *m/z*: Calculat pentru C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S: 461,16; găsit: 462,0 [M+H]<sup>+</sup>.

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

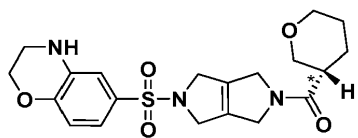
20



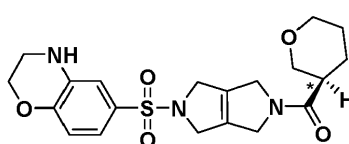
Intr-o fiolă de 8 mL a fost plasată 1-(6-[5-[(oxan-3-il)carbonil]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-pirolo[3,4-*c*]pirol-2-sulfonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-4-il)etan-1-onă (92 mg, 0,20 mmol, 1,00 echiv) și o soluție de hidroxid de sodiu (32 mg, 0,80 mmol, 4,00 echiv) în metanol (2 ml) și apă (0,5 ml). Soluția a fost agitată timp de 4 ore la temperatura camerei, apoi pH-ul a fost ajustat la 9 cu acid clorhidric (2 mol/L). Amestecul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel, eluând cu diclorometan/metanol (50/1). Produsul brut (100 mg) a fost purificat suplimentar prin HPLC Prep (Coloană: Xbridge Prep C18 5μm 19x150mm; fază mobilă: apă (conține 0,05% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) și CH<sub>3</sub>CN cu un gradient de 16% până la 34% CH<sub>3</sub>CN în 10 min; detector UV lungime de undă 220 & 254 nm) pentru a furniza 80 mg (96%) de 6-[5-[(oxan-3-il)carbonil]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-pirolo[3,4-*c*]pirol-2-sulfonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazină ca solid alb. LCMS (ESI) *m/z*: Calculat pentru C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S: 419,15; găsit: 420 [M+H]<sup>+</sup>.

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

40



Exemplu 33



Exemplu 34

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

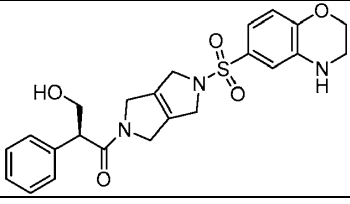
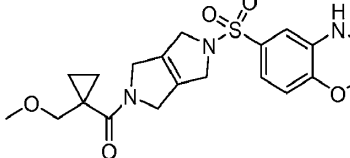
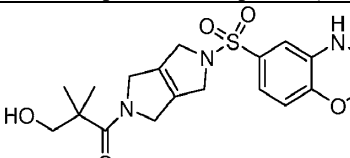
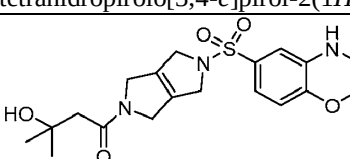
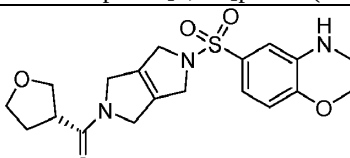
de 6-(5-[(3S sau 3R)-oxan-3-il]carbonil)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirol[3,4-c]pirol-2-sulfonil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazină (**Exemplul 33**) ca solid alb, și 18,9 mg (24%) de 6-(5-[(3S sau 3R)-oxan-3-il]carbonil)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirol[3,4-c]pirol-2-sulfonil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazină (**Exemplul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

**Exemplul 33.** HPLC chirală preparativă Rt = 24,2 min. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 7,24-7,19 (m, 2H), 6,89 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,44-4,34 (d, 2H), 4,25-4,18 (m, 2H), 4,12 (s, 6H), 3,95-3,91 (m, 2H), 3,56-3,37 (m, 4H), 2,66-2,62 (m, 1H), 1,89-1,68 (m, 4H). LC-MS (ESI) m/z: Calculat pentru C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S: 419,15; găsit: 420 [M+H]<sup>+</sup>.

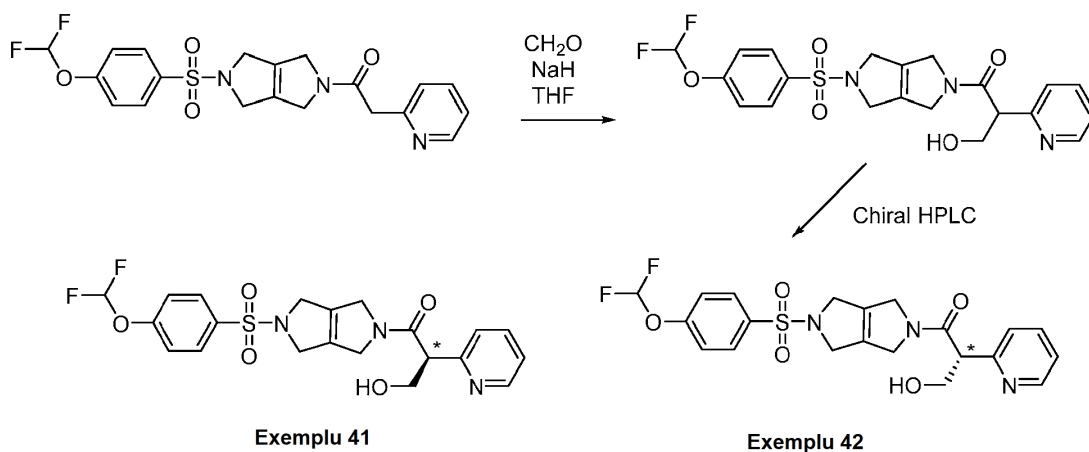
**Exemplul 34** HPLC chirală preparativă Rt = 30,4 min. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 7,17-7,11 (m, 2H), 6,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,33-4,25 (m, 4H), 4,12 (s, 6H), 3,95-3,91 (m, 2H), 3,56-3,37 (m, 4H), 2,67-2,57 (m, 1H), 1,89-1,66 (m, 4H). LC-MS (ESI) m/z: Calculat pentru C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S: 419,15; găsit: 420 [M+H]<sup>+</sup>.

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

Tabelul 4.

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

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



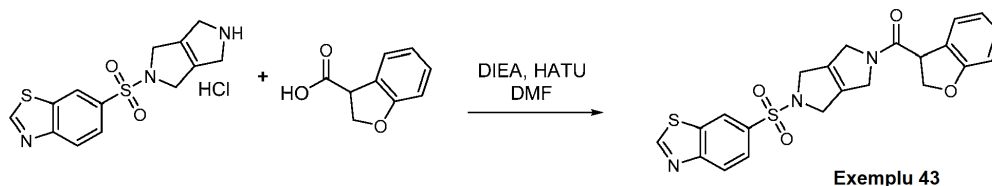
5           Intr-un balon cu fund rotund cu 3 gaturi, de 100 mL, s-a adăugat sare clorhidrat de 1-(5-  
 [[4-(difluorometoxi) benzen]sulfonyl]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirol[3,4-c]pirol-2-il)-2-(piridin-2-  
 il)etan-1-onă (80 mg, 0,18 mmol, 1,00 echiv) și hidrură de sodiu (60% dispersie în ulei, 4,4 mg,  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

**Exemplul 41: (S sau R) 1-(5-(4-(Difluorometoxi)fenilsulfonyl)-4,5-dihidropirol[3,4-c]pirol-2(1H,3H,4H)-il)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)propan-1-onă** S-a izolat ca solid galben (11,3 mg, 15%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 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]<sup>+</sup>.

**Exemplul 42: (R sau S) 1-(5-(4-(Difluorometoxi)fenilsulfonyl)-4,5-dihidropirol[3,4-c]pirol-2(1H,3H,4H)-il)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)propan-1-onă** S-a izolat ca solid galben (14,2 mg, 19%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 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]<sup>+</sup>.

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

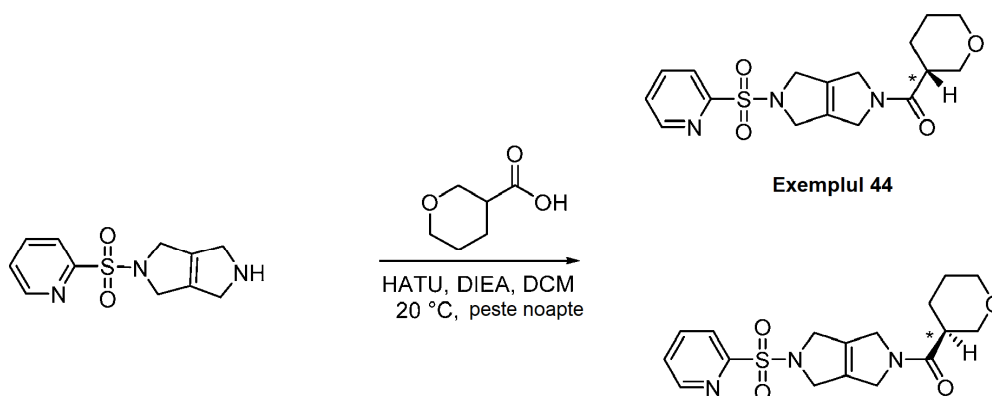
35



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

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

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



Exemplul 45

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

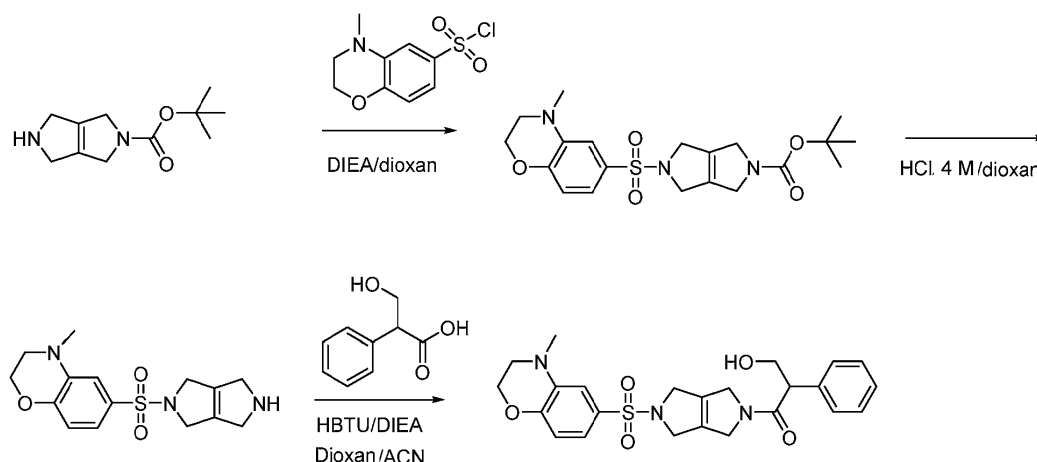
**Exemplul 44.** (*R* sau *S*)-(5-(piridin-2-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1*H*)-il)(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)metanonă (configurație stereochemică asumată).

S-a izolat ca solid alb (12,1 mg, 8%). HPLC prep chirală Rt = 24,472 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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]<sup>+</sup>.

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

S-a izolat ca solid alb (7,3 mg, 5%). HPLC prep chirală Rt = 33,498 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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]<sup>+</sup>.

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



Exemplu 46

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

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

Tabelul 5.

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

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

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

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

#### 5 Protocol de Analiză a Luminiscenței

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



multe forme mutante G332S ale PKR sau forme mutante R510Q ale PKR: (1) o valoare  $AC_{50}$  mai mică de 40  $\mu M$  (de exemplu, compuși cu valori  $AC_{50}$  de “+”, “++”, sau “+++” în Tabelul 6); (2) o valoare % Nr. de ori maxim (% Nr. de ori MAX) mai mare de 75%; și/sau (3) o valoare % Nr. de ori la concentrația compusului 1,54  $\mu M$  (% Nr. de ori@1,54  $\mu M$ ) de cel puțin 75%. În unele realizări, un Compus care Activează PKR poate avea: (1) o valoare  $AC_{50}$  mai mică de 0,1  $\mu M$  (de exemplu, compuși cu valori  $AC_{50}$  de “+++” în Tabelul 6), 0,1-1,0  $\mu M$  (de exemplu, compuși cu valori  $AC_{50}$  de “++” în Tabelul 6), sau 1,01-40  $\mu M$  (de exemplu, compuși cu valori  $AC_{50}$  de “+” în Tabelul 6); (2) un % Nr. de ori MAX de 75%-250%, 250-500%, sau 75%-500%; și/sau (3) un % Nr. de ori@1,54  $\mu M$  de 75%-250%, 250-500%, sau 75%-500%. În unele realizări, un Compus care Activează PKR are (1) o valoare  $AC_{50}$  mai mică de 1,0  $\mu M$ ; (2) un % Nr. de ori MAX de 75%-500%; și/sau (3) un % Nr. de ori@1,54  $\mu M$  de 75%-500%, obținute în Protocolul de Analiză a Luminiscenței cu oricare una sau mai multe din PKR de tip sălbatic (wt), forme mutante G332S ale PKR, sau forme mutante R510Q ale PKR. În unele realizări, un Compus care Activează PKR are (1) o valoare  $AC_{50}$  mai mică de 1,0  $\mu M$ ; (2) un % Nr. de ori MAX de 75%-500%; și/sau (3) un % Nr. de ori@1,54  $\mu M$  de 75%-500%, obținute în Protocolul de Analiză a Luminiscenței cu PKR de tip sălbatic (wt). În unele realizări, un Compus care Activează PKR are (1) o valoare  $AC_{50}$  mai mică de 1,0  $\mu M$ ; (2) un % Nr. de ori MAX de 75%-500%; și/sau (3) un % Nr. de ori@1,54  $\mu M$  de 75%-500%, obținute în Protocolul de Analiză a Luminiscenței cu oricare una sau cu ambele, formă mutantă G332S a PKR sau formă mutantă R510Q a PKR.

Fosforilarea Adenozin-5'-difosfatului (ADP) de diferiți mutanți ai PKR a fost determinată prin Testul KinaseGloPlus (Promega) în prezența sau absența FBP [D-Fructoz-1,6-difosfat; BOC Sciences, CAS: 81028-91-3], după cum urmează. Dacă nu s-a indicat altfel, toți reactivii au fost cumpărați de la Sigma-Aldrich. Toți reactivii au fost preparați în tampon conținând Tris-HCl 50 mM, KCl 100 mM,  $MgCl_2$  5 mM, și Triton X100 0,01%, BSA 0,03%, și DTT 1 mM. Enzimă și PEP [Acid fosfo(enol) piruvic] s-au adăugat 2x la toate godeurile unei plăci gata de testare conținând diluții seriale ale compușilor testați sau vehicul DMSO. Concentrațiile finale ale enzimei pentru PKR(wt), PKR(R510Q), și PKR(G332S) au fost 0,8 nM, și respectiv 10 nM. Concentrațiile finale ale PEP au fost 100  $\mu M$ . Amestecul enzimă/PEP a fost incubat cu compușii timp de 30 minute la RT, înainte testul a fost inițiat cu adăugare de 2x ADP [Adenozin-5'-difosfat] și KinaseGloPlus. Concentrația finală de ADP a fost 100  $\mu M$ . Concentrația finală a KinaseGloPlus a fost 12,5%. Pentru testele conținând FBP, acest reactiv se adaugă la 30  $\mu M$  după începerea reacției. Reacțiile au fost lăsate să progreseze timp de 45 minute la RT până când luminiscența a fost înregistrată de către BMG PHERAstar FS Multilabel Reader. Toți compușii au fost testați în triplicat la concentrații care variază de la 42,5  $\mu M$  până la 2,2 nM în DMSO 0,83%.

Valorile luminiscenței au fost convertite la % Nr. de ori de creștere prin normalizarea la medie a controlului DMSO și multiplicare cu 100. Max, min, panta și  $AC_{50}$  au fost determinate prin algoritmul de fitare a patru parametri standard al ActivityBase XE Runner. Compușii au fost evaluați cu trei parametri -  $AC_{50}$ , % Nr. de ori MAX, și % Nr. de ori@1,54  $\mu M$  (FIG. 1). Valoarea  $AC_{50}$  pentru un compus este concentrația ( $\mu M$ ) corespunzătoare mediei între valorile maximă și minimă ale fitării curbei logistice cu patru parametri (adică, la care % nr. de ori de creștere de-a lungul curbei logistice cu patru parametri este jumătate din % Nr. de ori MAX și % Nr. de ori MIN (% Nr. de ori mediu)), % Nr. de ori MAX este cea mai mare creștere ca nr. de ori observată la orice concentrație de compus, și % Nr. de ori@1,54  $\mu M$  este cea mai mare creștere ca nr. de ori la o concentrație de compus de 1,54  $\mu M$ . Parametrul % Nr. de ori@1,54  $\mu M$  a fost selectat pentru a capta elemente atât de  $AC_{50}$  cât și de % Nr. de ori MAX și pentru a furniza ordonarea atât pe bază de potență cât și de efect. Concentrația compusului de 1,54  $\mu M$  a fost aleasă ca fiind una care poate să diferențieze optim setul de compuși pe baza intervalului de activitate observat.

Așa cum s-a stabilit în Tabelele 6 și 7 de mai jos, valorile  $AC_{50}$  (coloanele A, D, G) sunt definite după cum urmează:  $\leq 0,1 \mu M$  (+++);  $> 0,1 \mu M$  și  $\leq 1,0 \mu M$  (++);  $> 1,0 \mu M$  și  $\leq 40 \mu M$  (+);  $> 40 \mu M$  (0). Valorile % Nr. de ori MAX (coloanele B, E, H) sunt definite după cum urmează:  $\leq 75\%$  (+);  $> 75\%$  și  $\leq 250\%$  (++);  $> 250\%$  și  $\leq 500\%$  (+++). Valorile % Nr. de ori@1,54  $\mu M$  (coloanele C, F, I) sunt definite după cum urmează:  $\leq 75\%$  (+);  $> 75\%$  și  $\leq 250\%$  (++);  $> 250\%$  și  $\leq 500\%$  (+++).

TABELUL 6 - Date biologice

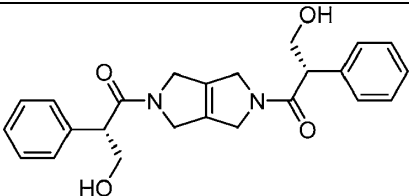
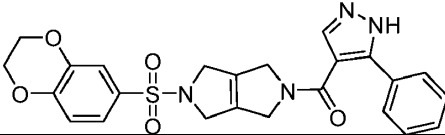
| Exemplu         | PKRG332S              |    |    | PKRR510Q              |     |     | Tip Sălbatic          |     |     |
|-----------------|-----------------------|----|----|-----------------------|-----|-----|-----------------------|-----|-----|
|                 | Condiții <sup>1</sup> |    |    | Condiții <sup>1</sup> |     |     | Condiții <sup>1</sup> |     |     |
|                 | A                     | B  | C  | D                     | E   | F   | G                     | H   | I   |
| 1               | ++                    | ++ | ++ | +++                   | +++ | +++ | +++                   | ++  | ++  |
| 2               | +                     | ++ | ++ | +                     | +++ | ++  | +                     | ++  | ++  |
| 3 <sup>a</sup>  | +                     | ++ | ++ | ++                    | +++ | ++  | +++                   | ++  | ++  |
| 4 <sup>a</sup>  |                       |    |    | +                     | ++  | ++  | +                     | ++  | ++  |
| 5 <sup>b</sup>  | +                     | ++ | ++ | +                     | +++ | ++  | ++                    | ++  | ++  |
| 6 <sup>b</sup>  | 0                     |    |    | 0                     |     |     | +                     | ++  | ++  |
| 7               | +++                   |    |    | ++                    |     |     | ++                    | ++  | ++  |
| 8               |                       |    |    |                       |     |     | +++                   | +++ | +++ |
| 9               |                       |    |    |                       |     |     | +++                   | ++  | ++  |
| 10              |                       |    |    |                       |     |     | +++                   | +++ | ++  |
| 11              |                       |    |    |                       |     |     | ++                    | +++ | ++  |
| 12              |                       |    |    |                       |     |     | ++                    | +++ | +++ |
| 13              |                       |    |    |                       |     |     | ++                    | +++ | ++  |
| 14              | ++                    | ++ | ++ | +                     | +++ | ++  | ++                    | +++ | +++ |
| 15              | 0                     | ++ | ++ | +                     | +++ | ++  | ++                    | ++  | ++  |
| 16              | ++                    | ++ | ++ | +                     | +++ | ++  | ++                    | +++ | ++  |
| 17              |                       |    |    |                       |     |     | ++                    | ++  | ++  |
| 18              | 0                     | ++ | ++ | +++                   | ++  | ++  |                       |     |     |
| 19              | 0                     | ++ | ++ | ++                    | +++ | ++  | ++                    | ++  | ++  |
| 20              | ++                    | ++ | ++ | +                     | +++ | ++  | ++                    | +++ | ++  |
| 21              |                       |    |    |                       |     |     | +                     | ++  | ++  |
| 22              |                       |    |    |                       |     |     | ++                    | +++ | +++ |
| 23              |                       |    |    |                       |     |     | ++                    | +++ | +++ |
| 24              |                       |    |    |                       |     |     | ++                    | +++ | ++  |
| 25              |                       |    |    |                       |     |     | ++                    | +++ | ++  |
| 26              | +++                   | ++ | ++ | +++                   | +++ | +++ | +++                   | +++ | +++ |
| 27              | +++                   | ++ | ++ | ++                    | +++ | +++ | +++                   | +++ | +++ |
| 28              | +++                   | ++ | ++ | +                     | +++ | ++  | ++                    | +++ | ++  |
| 29              | +++                   | ++ | ++ | +++                   | +++ | +++ | +++                   | +++ | +++ |
| 30              | ++                    | ++ | ++ | ++                    | +++ | +++ | ++                    | +++ | +++ |
| 31              | +++                   | ++ | ++ | +++                   | +++ | +++ | +++                   | +++ | +++ |
| 32              | 0                     | ++ | ++ | +++                   | ++  | ++  | +++                   | ++  | ++  |
| 33 <sup>c</sup> | 0                     | ++ | ++ | +                     | +++ | ++  | +                     | ++  | ++  |
| 34 <sup>c</sup> | ++                    | ++ | ++ | +++                   | +++ | +++ | +++                   | ++  | ++  |
| 35              | +++                   | ++ | ++ | +++                   | +++ | +++ | +++                   | ++  | ++  |
| 36              | 0                     | ++ | ++ | +                     | ++  | ++  | ++                    | ++  | ++  |
| 37              | 0                     | ++ | ++ | +++                   | +++ | +++ | ++                    | ++  | ++  |
| 38              |                       |    |    |                       |     |     |                       |     |     |
| 39              | +++                   | ++ | ++ | ++                    | +++ | +++ | ++                    | +++ | +++ |
| 40              |                       |    |    | +                     | +++ | ++  |                       |     |     |
| 41 <sup>d</sup> | +++                   | ++ | ++ | +++                   | +++ | +++ | +++                   | +++ | +++ |
| 42 <sup>d</sup> | +++                   | ++ | ++ | +++                   | +++ | +++ | +++                   | +++ | +++ |
| 43              | ++                    | ++ | ++ | +                     | +++ | +++ | ++                    | +++ | +++ |
| 44 <sup>e</sup> | +                     | ++ | ++ | 0                     | ++  | ++  | +                     | ++  | ++  |
| 45 <sup>e</sup> | ++                    | ++ | ++ | +                     | +++ | ++  | ++                    | +++ | ++  |
| 46              | 0                     | ++ | ++ | 0                     | ++  | ++  | +++                   | ++  | ++  |
| 47              | 0                     | ++ | ++ | +                     | +++ | ++  | ++                    | ++  | ++  |
| 48              | +++                   | ++ | ++ | +++                   | +++ | +++ | +++                   | +++ | +++ |
| 49              | +++                   | ++ | ++ | +++                   | +++ | +++ | +++                   | +++ | +++ |
| 50              | ++                    | ++ | ++ | ++                    | +++ | +++ | ++                    | +++ | ++  |
| 51              | ++                    | ++ | ++ | +++                   | +++ | +++ | +++                   | +++ | +++ |
| 52              | ++                    | ++ | ++ | +                     | +++ | ++  | ++                    | ++  | ++  |
| 53              | 0                     | ++ | ++ | +                     | ++  | ++  | ++                    | ++  | ++  |

| Exemplu | PKRG332S              |    |    | PKRR510Q              |     |    | Tip Sălbatic          |     |    |
|---------|-----------------------|----|----|-----------------------|-----|----|-----------------------|-----|----|
|         | Condiții <sup>1</sup> |    |    | Condiții <sup>1</sup> |     |    | Condiții <sup>1</sup> |     |    |
|         | A                     | B  | C  | D                     | E   | F  | G                     | H   | I  |
| 54      |                       |    |    | +                     | +++ | ++ | +                     | +++ | ++ |
| 55      |                       |    |    |                       |     |    |                       |     |    |
| 56      | 0                     | ++ | ++ | +                     | ++  | ++ |                       |     |    |
| 57      | +++                   | ++ | ++ | ++                    | ++  | ++ |                       |     |    |
| 58      | +++                   | ++ | ++ | ++                    | +++ | ++ |                       |     |    |

<sup>a</sup> Compușii **3** și **4** sunt enantiomeri, dar stereochemia absolută este nedeterminată; Compușii **5** și **6** sunt enantiomeri, dar stereochemia absolută este nedeterminată; Compușii **33** și **34** sunt enantiomeri, dar stereochemia absolută este nedeterminată; <sup>d</sup>Compușii **41** și **42** sunt enantiomeri, dar stereochemia absolută este nedeterminată; Compușii **44** și **45** sunt enantiomeri, dar stereochemia absolută este nedeterminată.

<sup>1</sup>A - AC<sub>50</sub> LUM KGP FBP AC<sub>50</sub> μM g medie;  
 B - AC<sub>50</sub> LUM KGP FBP % Nr. de ori MAX medie;  
 C - AC<sub>50</sub> LUM KGP FBP % Nr. de ori@1,54 μM medie;  
 D - AC<sub>50</sub> LUM KGP woFBP AC<sub>50</sub> μM g medie;  
 E - AC<sub>50</sub> LUM KGP woFBP % Nr. de ori MAX medie;  
 F - AC<sub>50</sub> LUM KGP woFBP % Nr. de ori@1,54 μM medie;  
 G - AC<sub>50</sub> LUM KGP woFBP AC<sub>50</sub> μM g medie;  
 H - AC<sub>50</sub> LUM KGP woFBP % Nr. de ori MAX medie;  
 I - AC<sub>50</sub> LUM KGP woFBP % Nr. de ori@1,54 μM medie.

TABELUL 7 - Date biologice ale Compușilor suplimentari.

| Exemplu | Structură                                                                           | PKRG332S              | PKRR510Q |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------|
|         |                                                                                     | Condiții <sup>1</sup> |          |
|         |                                                                                     | A                     | D        |
| 59      |  | 0                     | 0        |
| 60      |  | 0                     | 0        |

<sup>1</sup>A - AC<sub>50</sub> LUM KGP FBP AC<sub>50</sub> μM g medie;  
 D - AC<sub>50</sub> LUM KGP woFBP AC<sub>50</sub> μM g medie.

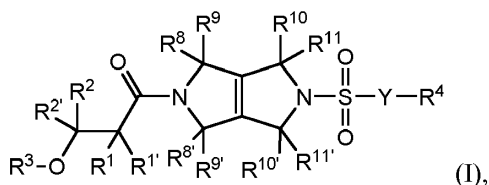
5

## (56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

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

## (57) Revendicări:

## 1. Un compus cu Formula I:



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, in care:

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

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

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

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

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

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

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

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

fiecare  $R^5$  și  $R^5$  este in mod independent, la fiecare apariție,  $-H$ ,  $-alchil(C_1-C_6)$ ,  $-alchenil(C_2-C_6)$ ,  $-alchinil(C_2-C_6)$ ,  $-cicloalchil(C_3-C_8)$ ,  $-cicloalchenil(C_4-C_8)$ , heterociclil, aril, heteroaril, halogen,  $-CN$ ,  $-OR^6$ ,  $-SR^6$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^6R^6$ ,  $-S(O)_2R^6$ ,  $-S(O)_2NR^6R^6$ ,  $-S(O)R^6$ ,  $-S(O)NR^6R^6$ ,  $-NR^6S(O)_2R^6$ ,  $-NR^6S(O)R^6$ ,  $-C(O)R^6$ , sau  $-C(O)OR^6$ , in care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, cicloalchenil, heterociclil, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai multi substituenți selectați din grupul care constă din oxo, halogen,  $-CN$ ,  $-R^6$ ,  $-OR^6$ ,  $-SR^6$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^6R^6$ ,  $-S(O)_2R^6$ ,  $-S(O)_2NR^6R^6$ ,  $-S(O)R^6$ ,  $-S(O)NR^6R^6$ ,  $-NR^6S(O)_2R^6$ ,  $-NR^6S(O)R^6$ ,  $-C(O)R^6$ , și  $-C(O)OR^6$ ;

sau doi  $R^5$  pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel aril substituit opțional cu unul sau mai mulți  $R^6$ ; sau doi  $R^5$  pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel heteroaril substituit opțional cu unul sau mai mulți  $R^6$ ; sau doi  $R^5$  pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel cicloalchil( $C_3-C_8$ ) substituit opțional cu unul sau mai multi  $R^6$ ; sau doi  $R^5$  pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel heterocicloalchil substituit opțional cu unul sau mai mulți  $R^6$ ;

sau doi  $R^5$  pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel aril substituit opțional cu unul sau mai multi  $R^6$ ; sau doi  $R^5$  pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel heteroaril substituit opțional cu unul sau mai mulți  $R^6$ ; sau doi  $R^5$  pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel cicloalchil( $C_3-C_8$ )

substituit opțional cu unul sau mai mulți  $R^6$ ; sau doi  $R^5$  pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel heterocicloalchil substituit opțional cu unul sau mai mulți  $R^6$ ; fiecare  $R^6$  și  $R^6$  este în mod independent, la fiecare apariție, -H, -alchil( $C_1-C_6$ ), -alchenil( $C_2-C_6$ ), -alchinil( $C_2-C_6$ ), -cicloalchil( $C_3-C_8$ ), -cicloalchenil( $C_4-C_8$ ), heterociclicil, aril, heteroaril, halogen, -CN, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -S(O)R<sup>7</sup>, -S(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)R<sup>7</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, sau -C(O)OR<sup>7</sup>, în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, cicloalchenil, heterociclicil, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul care constă din oxo, halogen, -CN, -R<sup>7</sup>, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -S(O)R<sup>7</sup>, -S(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)R<sup>7</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, și -C(O)OR<sup>7</sup>;

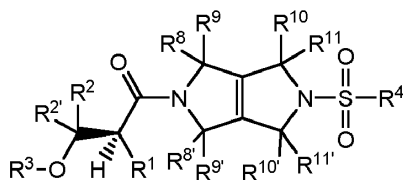
fiecare R<sup>7</sup> și R<sup>7</sup> este în mod independent, la fiecare apariție, -H, -alchil( $C_1-C_6$ ), -alchenil( $C_2-C_6$ ), -alchinil( $C_2-C_6$ ), -cicloalchil( $C_3-C_8$ ), -cicloalchenil( $C_4-C_8$ ), heterociclicil, aril, heteroaril, halogen, -CN, -OH, -SH, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>H, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)H, -S(O)NH<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>H, -NHS(O)H, -C(O)H, sau -C(O)OH, în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, cicloalchenil, heterociclicil, aril, sau heteroaril este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul care constă din oxo, halogen, -CN, -OH, -SH, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>H, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)H, -S(O)NH<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>H, -NHS(O)H, -C(O)H, și -C(O)OH;

fiecare R<sup>8</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, și R<sup>11</sup> este în mod independent, la fiecare apariție, -H, -alchil( $C_1-C_6$ ), -alchenil( $C_2-C_6$ ), -alchinil( $C_2-C_6$ ), -cicloalchil( $C_3-C_8$ ), sau -cicloalchenil( $C_4-C_8$ ), în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil și cicloalchenil, este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul care constă din oxo, halogen, -CN, -R<sup>7</sup>, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -S(O)R<sup>7</sup>, -S(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)R<sup>7</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, și -C(O)OR<sup>7</sup>;

și

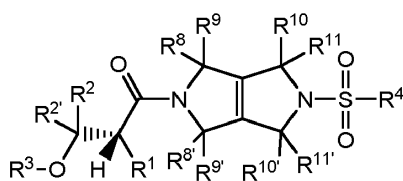
t este 0, 1, 2, sau 3.

2. Compusul conform cu revendicarea 1, care are Formula (Ia-1):



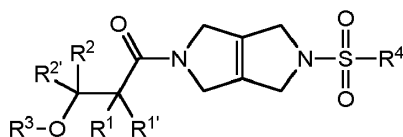
(Ia-1).

3. Compusul conform cu revendicarea 1, care are Formula (Ia-2):



(Ia-2).

4. Compusul conform cu revendicarea 1, care are Formula (Ic):



(Ic).

5. Compusul conform cu revendicarea 1, sau cu revendicarea 4, în care R<sup>1</sup> și R<sup>1</sup> sunt fiecare în mod independent hidrogen, -alchil( $C_1-C_6$ ) substituit opțional, aril substituit opțional, sau heteroaril substituit opțional, sau în care R<sup>1</sup> și R<sup>1</sup>, luați împreună cu atomii la care ei sunt atașați, se combină pentru a forma un -cicloalchil( $C_3-C_4$ ) substituit opțional.

**6.** Compusul conform cu revendicarea 2, sau cu revendicarea 3, în care  $R^1$  este -alchil( $C_1-C_6$ ) substituit opțional, aril substituit opțional, sau heteroaril substituit opțional.

**7.** Compusul conform cu oricare din revendicările 1-4, în care  $R^1$  și  $R^3$ , luați împreună cu atomii la care ei sunt atașați, se combină pentru a forma un inel heterociclic cu 5 până la 6 membri substituit opțional.

**8.** Compusul conform cu oricare din revendicările 1-6, în care  $R^3$  este hidrogen sau -alchil( $C_1-C_6$ ) substituit opțional.

**9.** Compusul conform cu oricare din revendicările 1-8, în care  $R^2$  și  $R^{2'}$  sunt fiecare în mod independent hidrogen sau -alchil( $C_1-C_6$ ) substituit opțional.

**10.** Compusul conform cu oricare din revendicările 1-9, în care  $R^4$  este aril substituit opțional sau heteroaril substituit opțional.

**11.** Compusul conform cu oricare din revendicările 1-10, în care fiecare  $R^5$  este în mod independent -H sau -alchil( $C_1-C_6$ ) substituit opțional, sau doi  $R^5$  pe atomi adiacenți, împreună cu atomii la care ei sunt atașați, formează un inel heterocicloalchil substituit opțional.

**12.** Compusul conform cu oricare din revendicările 1-11, în care fiecare  $R^6$  este în mod independent -alchil( $C_1-C_6$ ).

**13.** Compusul conform cu oricare din revendicările 1-4, în care:

Y, dacă este prezent, este o legătură;

$R^1$  este selectat dintr-un grup care constă din hidrogen, -alchil( $C_1-C_6$ ) substituit opțional, aril substituit opțional, și heteroaril substituit opțional;

$R^{1'}$ , dacă este prezent, este selectat din grupul care constă din hidrogen, și -alchil( $C_1-C_6$ ) substituit opțional;

sau  $R^1$  și  $R^{1'}$ , luați împreună cu atomii la care ei sunt atașați, se combină pentru a forma un -cicloalchil( $C_3-C_4$ ) substituit opțional;

$R^2$  și  $R^{2'}$  sunt fiecare în mod independent hidrogen sau metil;

$R^3$  este hidrogen sau metil;

sau  $R^1$  și  $R^3$ , luați împreună cu atomii la care ei sunt atașați, se combină pentru a forma un inel heterociclic cu 5 până la 6 membri substituit opțional;

$R^4$  este substituit opțional cu aril cu 6 până la 10 membri sau substituit opțional cu heteroaril cu 6 până la 10 membri, în care arilul sau heteroarilul este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul care constă din  $-R^5$  și  $-OR^5$ ;

fiecare  $R^5$  este în mod independent -H sau -alchil( $C_1-C_6$ ) substituit opțional;

sau doi  $R^5$  pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel heterocicloalchil substituit opțional cu unul sau mai mulți  $R^6$ ;

fiecare  $R^6$  este în mod independent -alchil( $C_1-C_6$ ); și

fiecare  $R^8$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ , și  $R^{11'}$ , dacă este prezent, este hidrogen.

**14.** Compusul conform cu revendicarea 13, în care:

Y, dacă este prezent, este o legătură;

$R^1$  este selectat din grupul care constă din hidrogen, metil substituit opțional cu  $-OR^5$ , etil, aril cu 6 membri substituit opțional, și heteroaril cu 5 până la 6 membri substituit opțional;

$R^{1'}$ , dacă este prezent, este selectat din grupul care constă din hidrogen și metil;

sau  $R^1$  și  $R^{1'}$ , luați împreună cu atomii la care ei sunt atașați, se combină pentru a forma un ciclopropil substituit opțional;

$R^2$  și  $R^{2'}$  sunt fiecare în mod independent hidrogen sau metil;

$R^3$  este hidrogen sau metil;

sau  $R^1$  și  $R^3$ , luați împreună cu atomii la care ei sunt atașați, se combină pentru a forma un inel heterociclic cu 5 până la 6 membri substituit opțional;

$R^4$  este aril cu 6 până la 10 membri substituit opțional sau heteroaril cu 6 până la 10 membri substituit opțional, în care arilul sau heteroarilul este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul care constă din  $-R^5$  și  $-OR^5$ ;

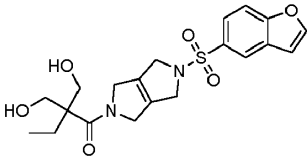
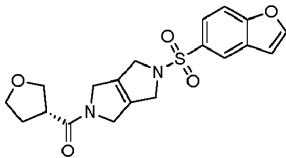
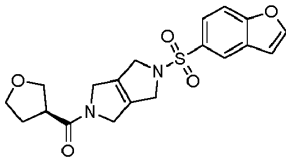
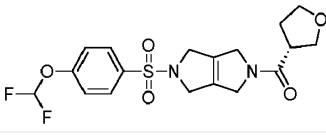
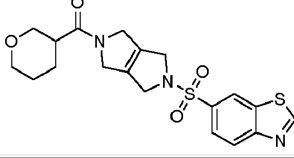
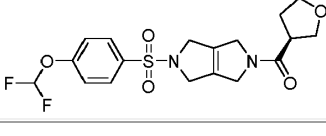
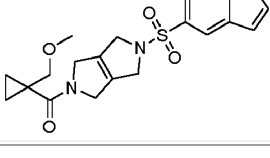
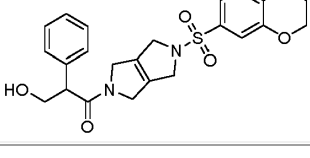
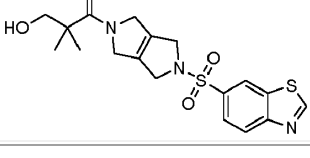
fiecare  $R^5$  este în mod independent -H sau -alchil( $C_1-C_6$ ) substituit opțional;

sau doi  $R^5$  pe atomi adiacenți împreună cu atomii la care ei sunt atașați formează un inel heterocicloalchil substituit opțional cu unul sau mai mulți  $R^6$ ;

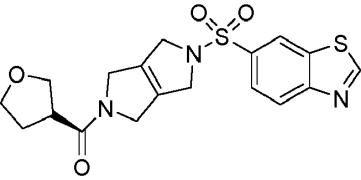
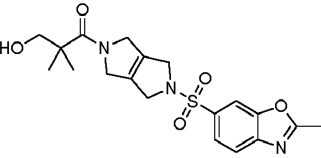
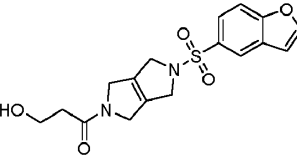
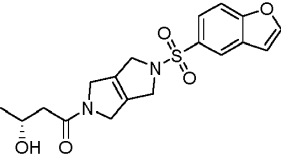
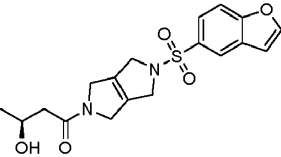
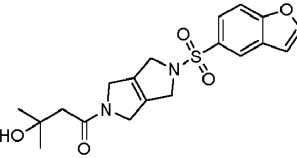
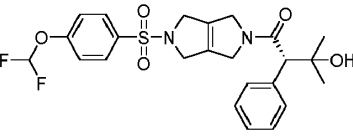
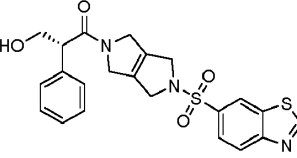
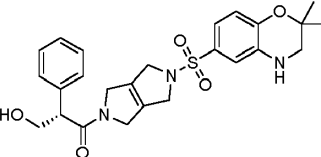
fiecare din fiecare  $R^6$  este în mod independent -alchil( $C_1-C_6$ ); și  
 fiecare din  $R^8$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ , și  $R^{11}$ , dacă este prezent, este hidrogen.

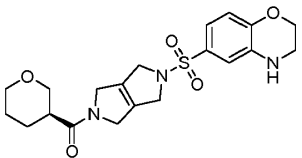
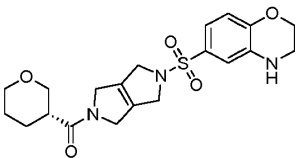
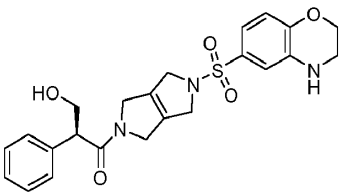
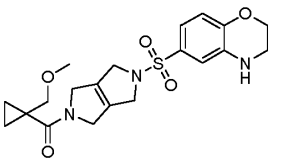
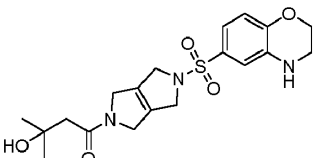
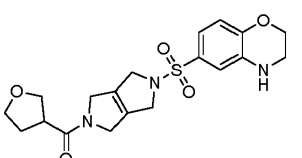
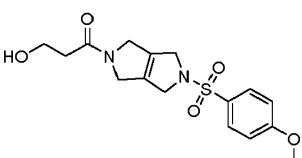
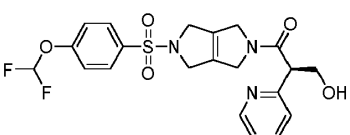
15. Compusul conform cu revendicarea 1 selectat din grupul care constă din:

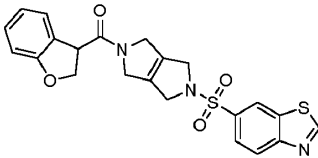
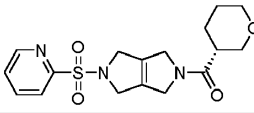
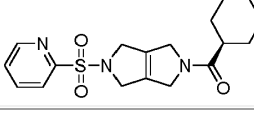
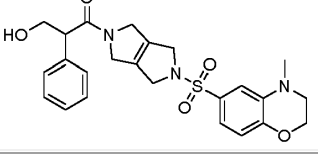
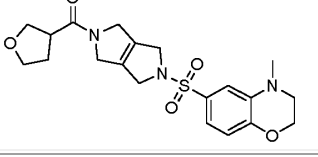
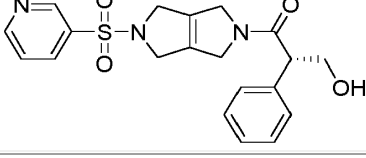
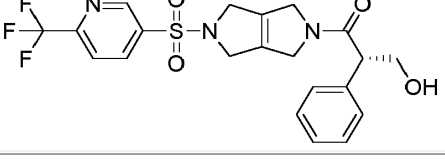
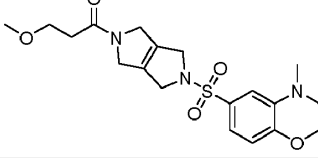
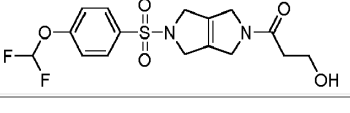
| Exemplu | Structură | Nume                                                                                                                                                  |
|---------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2       |           | (R)-1-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxy-2-fenilpropan-1-onă          |
| 4       |           | (S)-1-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)propan-1-onă |
| 5       |           | (R)-5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-(tetrahydro-2H-piran-3-il)metanonă        |
| 6       |           | (S)-5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-(tetrahydro-2H-piran-3-il)metanonă        |
| 7       |           | 1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-onă                              |
| 8       |           | 1-(5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă                                            |
| 9       |           | 1-(5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-onă                                        |
| 10      |           | 1-(5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropan-1-onă                           |
| 11      |           | 1-(5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-2,2-bis(hidroximetil)butan-1-onă                                         |

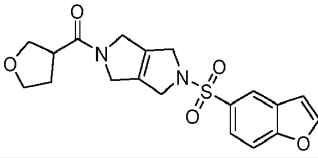
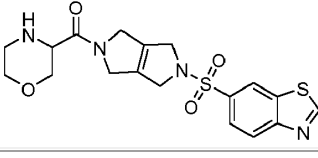
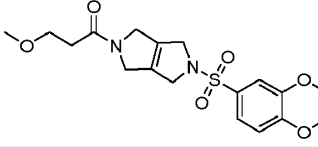
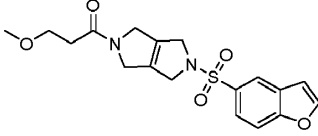
| Exemplu | Structură                                                                           | Nume                                                                                                                                  |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         |    |                                                                                                                                       |
| 12      |    | (R)-(5-(benzofuran-5-ylsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyridolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(tetrahydrofuran-3-yl)metanone                      |
| 13      |    | (S)-(5-(benzofuran-5-ylsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyridolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(tetrahydrofuran-3-yl)metanone                      |
| 14      |    | (R)-(5-((4-(difluoromethoxy)phenyl)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyridolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(tetrahydrofuran-3-yl)metanone          |
| 15      |  | (5-(benzo[d]thiazol-6-ylsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyridolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)metanone                 |
| 16      |  | (S)-(5-((4-(difluoromethoxy)phenyl)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyridolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(tetrahydrofuran-3-yl)metanone          |
| 17      |  | (5-(benzofuran-5-ylsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyridolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(methoxymethyl)cyclopropyl)metanone                     |
| 18      |  | 1-(5-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyridolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-hydroxy-2-phenylpropan-1-one |
| 19      |  | 1-(5-(benzo[d]thiazol-6-ylsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyridolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-hydroxy-2,2-dimethylpropan-1-one              |
| 20      |                                                                                     | (R)-(5-(benzo[d]thiazol-6-ylsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyridolo[3,4-c]pyrrol-                                                        |



| Exemplu | Structură                                                                           | Nume                                                                                                                                                 |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         |    | 2(1H-il)(tetrahydrofuran-3-il)metanonă                                                                                                               |
| 21      |    | 3-hidroxi-2,2-dimetil-1-(5-((2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H-il)propan-1-onă                           |
| 22      |    | 1-(5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H-il)-3-hidroxiopropan-1-onă                                                   |
| 23      |   | (R)-1-(5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H-il)-3-hidroxibutan-1-onă                                                 |
| 24      |  | (S)-1-(5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H-il)-3-hidroxibutan-1-onă                                                 |
| 25      |  | 1-(5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H-il)-3-hidroxi-3-metilbutan-1-onă                                             |
| 28      |  | (S)-1-(5-((4-(difluorometxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H-il)-3-hidroxi-3-metil-2-fenilbutan-1-onă                        |
| 30      |  | (R)-1-(5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă                                    |
| 32      |  | (S)-1-(5-((2,2-dimetiyl-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă |

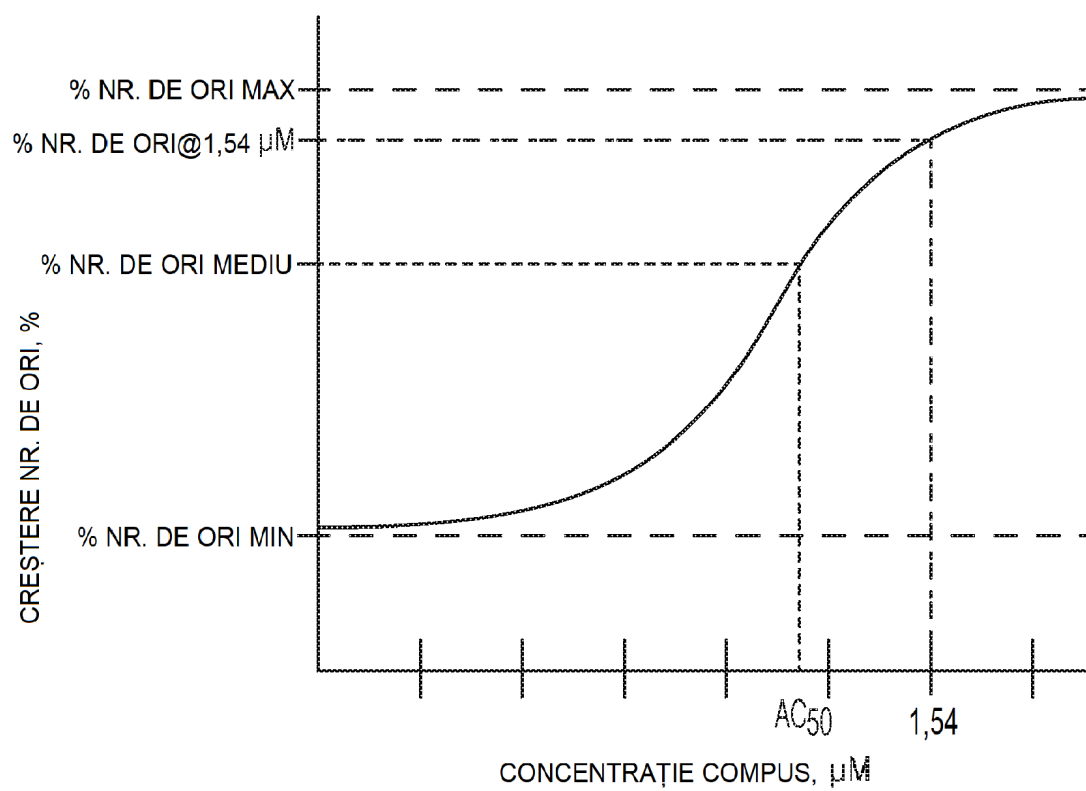
| Exemplu | Structură                                                                           | Nume                                                                                                                                      |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 33      |    | (S)-5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanonă |
| 34      |    | (R)-5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanonă |
| 35      |    | (S)-1-(5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-fenilpropan-1-onă  |
| 36      |   | 5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(1-(metoximetil)ciclopropil)metanonă   |
| 38      |  | 1-(5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-3-metilbutan-1-onă       |
| 39      |  | 5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanonă         |
| 40      |  | 3-hidroxi-1-(5-((4-metoxifenil)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)propan-1-onă                                        |
| 42      |  | (R)-1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxi-2-(piridin-2-il)propan-1-onă         |
| 43      |                                                                                     | 5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(2,3-dihidrobenzofuran-3-il)metanonă                         |

| Exemplu | Structură                                                                           | Nume                                                                                                                                         |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         |    |                                                                                                                                              |
| 44      |    | (R)-(5-(piridin-2-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanonă                                |
| 45      |    | (S)-(5-(piridin-2-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanonă                                |
| 46      |    | 3-hidroxi-1-(5-((4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-2-fenilpropan-1-onă |
| 47      |   | (5-((4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanonă   |
| 50      |  | (2S)-3-hidroxi-2-fenil-1-[5-(piridină-3-sulfonil)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirol[3,4-c]pirol-2-il]propan-1-onă                                      |
| 52      |  | (2S)-3-hidroxi-2-fenil-1-(5-{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil}-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirol[3,4-c]pirol-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-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)propan-1-onă; și      |
| 54      |  | 1-(5-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-hidroxipropan-1-onă.                                |
| 55      |                                                                                     | (5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanonă                                     |

| Exemplu | Structură                                                                         | Nume                                                                                                                            |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         |  |                                                                                                                                 |
| 56      |  | (5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirololo[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(morfolin-3-il)metanonă                        |
| 57      |  | 1-(5-((2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirololo[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-metoxipropan-1-onă; și |
| 58      |  | 1-(5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirololo[3,4-c]pirol-2(1H)-il)-3-metoxipropan-1-onă                            |

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

**16.** O compoziție farmaceutică, care cuprinde un compus conform revendicării 1 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și un purtător acceptabil farmaceutic.



**Fig. 1**