

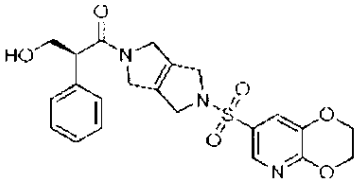
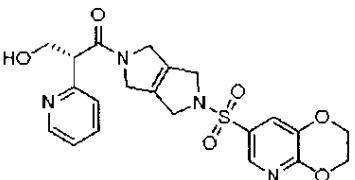
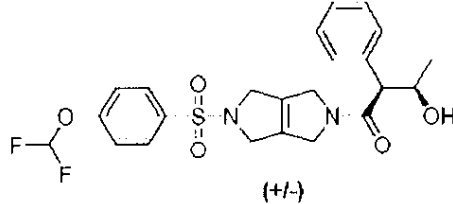
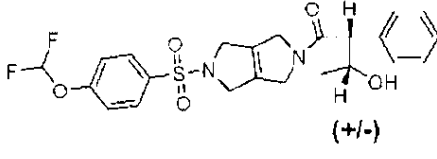


(12) BREVET D'INVENTION

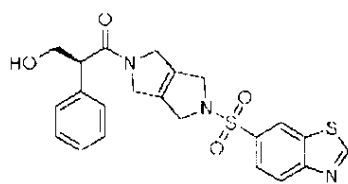
- (11) N° de publication : **MA 44795 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/407; C07D 519/00; C07D 487/04; A61P 7/00**
- (43) Date de publication : **30.09.2019**
-
- (21) N° Dépôt : **44795**
- (22) Date de Dépôt : **20.03.2018**
- (30) Données de Priorité : **20.03.2017 US 201762473751 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2018/023405 20.03.2018**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP18716455.3**
- (71) Demandeur(s) : **Forma Therapeutics, Inc., 500 Arsenal St., Suite 100 Watertown, MA 02472 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **ERICSSON, Anna ; GUSTAFSON, Gary ; WANG, Zhongguo ; ZHENG, Xiaozhang ; HAN, Bingsong ; GREEN, Neal ; LANCIA, JR., David R. ; MITCHELL, Lorna ; RICHARD, David ; SHELEKHIN, Tatiana ; SMITH, Chase C.**
- (74) Mandataire : **SABA & CO, TMP**
-
- (54) Titre : **COMPOSITIONS DE PYRROLOPYRROLE EN TANT QU'ACTIVATEURS DE LA PYRUVATE KINASE (PKR)**
- (57) Abrégé : L'invention concerne la modulation de la pyruvate kinase et concerne de nouveaux composés chimiques de formule (I) utiles en tant qu'activateurs de PKR, ainsi que diverses utilisations de ces composés. Les composés d'activation de PKR de l'invention sont utiles dans le traitement de maladies et de troubles associés à PKR et/ou PKM2, tels que la déficience en pyruvate kinase (PKD), la drépanocytose (SCD) et la thalassémie.

Revendications

1. Composé choisi dans le groupe constitué de :

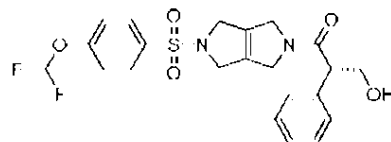
Exemple	Structure	Nom
1		(S)-1-(5-((2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-b]pyridin-7-yl)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-hydroxy-2-phenylpropan-1-one
3		(R)-1-(5-((2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-b]pyridin-7-yl)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)propan-1-one
26		(2S,3R et 3R,2S)-1-(5-((difluorométhoxy)phényl)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-hydroxy-2-phénylbutan-1-one
27		(2R,3R et 2S,3S)-1-(5-((difluorométhoxy)phényl)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-hydroxy-2-phénylbutan-1-one

29



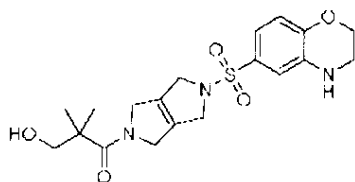
(S) 1 (5 (benzo[d]thiazol-6-yl)sulfonyl)-3,4,5,6-tétrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-hydroxy-2-phénylpropan-1-one

31



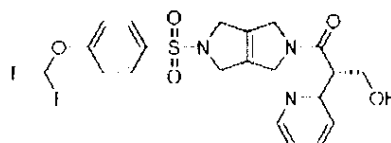
(S) 1 (5 ((4-(di(2,2,2-trifluoroéthoxy)phényl)sulfonyl)-3,4,5,6-tétrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-hydroxy-2-phénylpropan-1-one

37



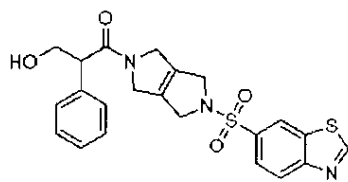
1 (5 ((3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-yl)sulfonyl)-3,4,5,6-tétrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-hydroxy-2,2-diméthylpropan-1-one

41



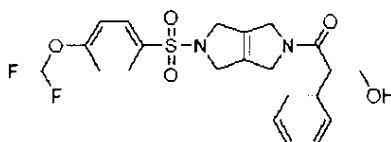
(S) 1 (5 ((4-(di(2,2,2-trifluoroéthoxy)phényl)sulfonyl)-3,4,5,6-tétrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)propan-1-one

48



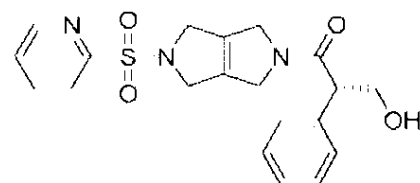
1 (5 (benzo[d]thiazol-6-yl)sulfonyl)-3,4,5,6-tétrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-hydroxy-2-phénylpropan-1-one

49



1 (5 ((4-(di(2,2,2-trifluoroéthoxy)phényl)sulfonyl)-3,4,5,6-tétrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-hydroxy-2-phénylpropan-1-one

51



(2S) 3-hydroxy-2-phényl-1-[5-(pyridin-2-sulfonyl)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pyrrolo[3,4-c]pyrrol-2-yl]propan-1-one

ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

2. Composé selon la revendication 1, le composé étant la (S)-1-(5-((2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-b]pyridin-7-yl)sulfonyl)-3,4,5,6-tétrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-hydroxy-2-phénylpropan-1-one ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.
3. Composé selon la revendication 1, le composé étant la (R)-1-(5-((2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-b]pyridin-7-yl)sulfonyl)-3,4,5,6-tétrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)propan-1-one ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.
4. Composé selon la revendication 1, le composé étant la (2S,3R et 2R,3S)-1-(5-((4-(difluorométhoxy)phényl)sulfonyl)-3,4,5,6-tétrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-hydroxy-2-phénylbutan-1-one ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.
5. Composé selon la revendication 1, le composé étant la (2R,3R et 2S,3S)-1-(5-((4-(difluorométhoxy)phényl)sulfonyl)-3,4,5,6-tétrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-hydroxy-2-phénylbutan-1-one ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.
6. Composé selon la revendication 1, le composé étant la (S)-1-(5-(benzo[d]thiazol-6-yl)sulfonyl)-3,4,5,6-tétrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-hydroxy-2-phénylpropan-1-one ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.
7. Composé selon la revendication 1, le composé étant la (S)-1-(5-((4-(difluorométhoxy)phényl)sulfonyl)-3,4,5,6-tétrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-hydroxy-2-phénylpropan-1-one ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.

8. Composé selon la revendication 1, le composé étant la 1-(5-((3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-yl)sulfonyl)-3,4,5,6-tétrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-hydroxy-2,2-diméthylpropan-1-one ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.

9. Composé selon la revendication 1, le composé étant la (S)-1-(5-((4-(difluorométhoxy)phényl)sulfonyl)-3,4,5,6-tétrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)propan-1-one ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.

10. Composé selon la revendication 1, le composé étant la 1-(5-(benzo[d]thiazol-6-yl)sulfonyl)-3,4,5,6-tétrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-hydroxy-2-phénylpropan-1-one ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.

11. Composé selon la revendication 1, le composé étant la 1-(5-((4-(difluorométhoxy)phényl)sulfonyl)-3,4,5,6-tétrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-hydroxy-2-phénylpropan-1-one ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.

12. Composé selon la revendication 1, le composé étant la (2S)-3-hydroxy-2-phényl-1-[5-(pyridine-2-sulfonyl)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pyrrolo[3,4-c]pyrrol-2-yl]propan-1-one ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.

13. Composition pharmaceutique, comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci, et un véhicule pharmaceutiquement acceptable.