

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 705 709**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 217/22 (2006.01)

A61K 31/472 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.12.2015 PCT/US2015/000310**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.06.2016 WO16105534**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2015 E 15823844 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2018 EP 3237397**

54 Título: **Compuestos de isoquinolina para el tratamiento del VIH**

30 Prioridad:

24.12.2014 US 201462096769 P

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

26.03.2019

73 Titular/es:

**GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US**

72 Inventor/es:

**JANSA, PETR;
MACKMAN, RICHARD, L.;
HU, YUNFENG, ERIC y
LANSDON, ERIC**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 705 709 T3

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

DESCRIPCION

Compuestos de isoquinolina para el tratamiento del VIH

5 ANTECEDENTES

Aunque se han hecho avances en el tratamiento del VIH y el SIDA, la infección por VIH sigue siendo un problema de salud mundial. Como parte de tales tratamientos, se han empleado a menudo inhibidores no de nucleósidos de la transcriptasa inversa (NNRTI), particularmente como parte de regímenes de tratamiento de terapia antirretroviral altamente activa (HAART). Aunque son potentes, existen muchos inconvenientes para muchos de los NNRTI conocidos, ya que su uso se ha asociado con mutaciones en el virus del VIH que pueden dar como resultado resistencia a los fármacos. Como tal, sigue habiendo una necesidad de un desarrollo adicional de NNTRI potentes.

En la presente se describen compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, composiciones y formulaciones que contienen tales compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y métodos para usar y elaborar tales compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 SUMARIO

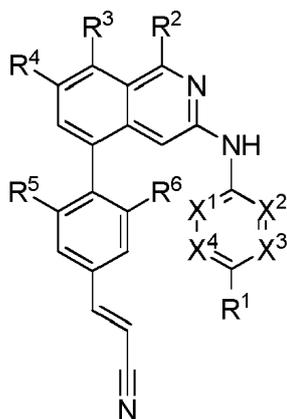
En ciertas realizaciones, la presente divulgación se refiere a compuestos de Fórmula (I) o un tautómero de los mismos,

25

30

35

40



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en los que

- 45 X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son cada uno independientemente C(R^7) o N, en donde de 0 a 2 de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son N;
 R^1 es -H, -CN, -OR^a, haloalquilo C₁₋₆ o halógeno;
 R^2 es -H, -NR^bR^c, -SR^a, -OR^a o alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁸, que pueden ser iguales o diferentes;
 R^3 y R^4 son cada uno independientemente -H, -OR^a, halógeno, -NR^bR^c, -C(O)OR^a, -CN, -C(O)NR^bR^c, -NHC(O)NR^bR^c, -OC(O)NR^bR^c, CH₂C(O)NR^bR^c, alquilo C₁₋₆ o heteroalquilo C₁₋₆, en donde cada alquilo C₁₋₆ o heteroalquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁸, que pueden ser iguales o diferentes;
 R^5 y R^6 son cada uno independientemente halógeno, -OR^a o alquilo C₁₋₆, en donde cada alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁸, que pueden ser iguales o diferentes;
 cada R⁷ es independientemente -H, halógeno, -OR^a o alquilo C₁₋₆, en donde cada alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁸, que pueden ser iguales o diferentes;
 cada R⁸ es independientemente alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, halógeno, -OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -OC(O)NR^bR^c, -NR^bC(O)OR^a, -SR^a, -S(O)₁₋₂R^a, -S(O)₂F, -S(O)₂NR^bR^c, -NR^bS(O)₂R^a, -N₃, -CN o -NO₂, en donde cada alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos halógeno, -OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -OC(O)NR^bR^c, -NR^bC(O)OR^a, -SR^a, -S(O)₁₋₂R^a, -S(O)₂F, -S(O)₂NR^bR^c, NR^bS(O)₂R^a, -N₃, -CN o -NO₂, que pueden ser iguales o diferentes;
 cada R^a es independientemente -H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, arilo o heteroarilo, en donde cada arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R²¹, que pueden ser iguales o diferentes;
 65 R^b y R^c son cada uno independientemente -H, -NH₂, alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, arilo o heteroarilo, en

donde cada alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R²¹; o R^b y R^c junto con los átomos a los que están unidos forman un heterocicloalquilo C₁₋₁₀; R²¹ es alquilo C₁₋₆, -CN, arilo, heteroarilo o halógeno.

5 En ciertas realizaciones, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

10 En ciertas realizaciones, la presente divulgación se refiere a un artículo de fabricación que comprende una dosis unitaria de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En ciertas realizaciones, la presente divulgación se refiere a compuestos para su uso en un método para inhibir la transcriptasa inversa en un sujeto con necesidad de ello, que comprende administrar al sujeto un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, la presente divulgación se refiere a compuestos para su uso en un método para tratar o prevenir una infección por VIH en un sujeto con necesidad de ello, que comprende administrar al sujeto un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En ciertas realizaciones, la presente divulgación se refiere a compuestos para su uso en un método para prevenir una infección por VIH en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, el sujeto está en riesgo de contraer el virus del VIH, como un sujeto que tiene uno o más factores de riesgo que se sabe están asociados con contraer el virus del VIH.

25 En ciertas realizaciones, la presente divulgación se refiere a compuestos para su uso en un método para tratar o prevenir una infección por VIH en un sujeto con necesidad de ello, que comprende administrar al sujeto un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales.

30 En ciertas realizaciones, la presente divulgación se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia médica.

35 En ciertas realizaciones, la presente divulgación se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o prevención de una infección por el virus del VIH en un sujeto.

40 En ciertas realizaciones, la presente divulgación se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una infección por el virus del VIH en un sujeto.

En la presente se divulgan realizaciones adicionales de la presente divulgación.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

45 La siguiente descripción se realiza con el entendimiento de que la presente divulgación debe considerarse como una ejemplificación de la materia reivindicada, y no se pretende que limite las reivindicaciones adjuntas a las realizaciones específicas ilustradas. Los encabezados usados a lo largo de esta divulgación se proporcionan por conveniencia y no debe interpretarse que limitan las reclamaciones de ninguna manera. Las realizaciones ilustradas bajo cualquier encabezado pueden combinarse con las realizaciones ilustradas en cualquier otro encabezado.

50 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la técnica. Un guión en la parte frontal o final de un grupo químico es una cuestión de conveniencia para indicar el punto de unión a una fracción original; los grupos químicos pueden representarse con o sin uno o más guiones sin perder su significado ordinario. Una línea ondulada dibujada a través de una línea en una estructura química o una línea discontinua dibujada a través de una línea en una estructura química indica un punto de unión de un grupo. Una línea discontinua dentro de una estructura química indica un enlace opcional. Un prefijo como "C_{u-v}" o (C_u-C_v) indica que el siguiente grupo tiene de u a v átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" indica que el grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

60 Cuando se usan nombres comerciales en la presente, se pretende que incluyan de manera independiente el producto de nombre comercial y el ingrediente(s) farmacéutico activo del producto de nombre comercial.

65 Como se usan en la presente y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un" y "una", y "el/la" incluyen los referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la

referencia a "el compuesto" incluye una pluralidad de tales compuestos y la referencia a "el ensayo" incluye la referencia a uno o más ensayos, y así sucesivamente.

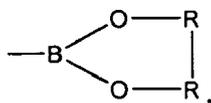
"Alquilo" como se usa en la presente es un hidrocarburo monovalente saturado lineal o ramificado. Por ejemplo, un grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquilo (C₁₋₂₀)) o un grupo alquilo puede tener de 1 a 10 átomos de carbono (es decir, alquilo (C₁₋₁₀)), o un grupo alquilo puede tener de 1 a 8 átomos de carbono (es decir, alquilo (C₁₋₈)), o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁₋₆), o de 1 a 4 átomos de carbono (es decir, alquilo (C₁₋₄)). Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no están limitados a, metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (*n*-Pr, *n*-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (*i*-Pr, *i*-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo (*n*-Bu, *n*-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propilo (*i*-Bu, *i*-butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (*s*-Bu, *s*-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propilo (*t*-Bu, *t*-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (*n*-pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), y octilo (-CH₂)₇CH₃.

El término "arilo", como se usa en la presente, se refiere a un anillo aromático de todo carbono individual o un sistema de anillo de carbono condensado múltiple en el que por lo menos uno de los anillos es aromático. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, un grupo arilo tiene de 6 a 20 átomos de carbono anulares, de 6 a 14 átomos de carbono anulares, o de 6 a 12 átomos de carbono anulares. Arilo incluye un radical fenilo. Arilo también incluye múltiples sistemas de anillos condensados (por ejemplo, sistemas de anillos que comprenden 2, 3 o 4 anillos) que tienen aproximadamente de 9 a 20 átomos de carbono en los que por lo menos un anillo es aromático y en los que los otros anillos pueden ser aromáticos o no aromáticos (es decir, carbociclo). Tales sistemas de anillos condensados múltiples están opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos oxo en cualquier porción de carbociclo del sistema de anillo condensado múltiple. Los anillos del sistema de anillo condensado múltiple pueden conectarse entre sí mediante enlaces fusionados, espiro y puente cuando los requisitos de valencia lo permitan. También debe entenderse que cuando se hace referencia a un cierto arilo de miembros de rango de átomos (por ejemplo, arilo de 6-12 miembros), el rango de átomos es para los átomos de anillo (anulares) totales del arilo. Por ejemplo, un arilo de 6 miembros incluiría fenilo y un arilo de 10 miembros incluiría naftilo y 1, 2, 3, 4-tetrahidronaftilo. Ejemplos no limitativos de grupos arilo incluyen, pero no están limitados a, fenilo, indenilo, naftilo, 1, 2, 3, 4-tetrahidronaftilo, antraceno y similares.

"Arilalquilo" se refiere a un radical alquilo como se define en la presente en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono se reemplaza con un radical arilo como se describe en la presente (es decir, una fracción aril-alquilo). El grupo alquilo del "arilalquilo" incluye grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, arilo(C₁-C₆)alquilo). Los grupos arilalquilo incluyen, pero no están limitados a, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, 1-fenilpropan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo y similares.

"Ácido borónico" se refiere al grupo -B(OH)₂.

"Éster de ácido borónico" se refiere a un derivado de éster de un compuesto de ácido borónico. Derivados de éster de ácido borónico adecuados incluyen aquellos de la fórmula -B(OR)₂ en donde cada R es independientemente alquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo o heteroarilo. Además, los dos grupos R de -B(OR)₂ pueden tomarse juntos para formar un éster cíclico, por ejemplo, teniendo la estructura



donde cada R puede ser igual o diferente. Los ejemplos de éster de ácido borónico incluyen éster de pinacol de ácido borónico y éster de catecol de ácido borónico.

"Cicloalquilo" se refiere a un anillo todo de carbono saturado o parcialmente insaturado individual que tiene de 3 a 20 átomos de carbono anulares (es decir, cicloalquilo C₃-C₂₀), por ejemplo de 3 a 12 átomos anulares, por ejemplo de 3 a 10 átomos anulares. El término "cicloalquilo" también incluye sistemas de anillos de todo carbono condensados, saturados y parcialmente insaturados múltiples (por ejemplo, sistemas de anillos que comprenden 2, 3 o 4 anillos carbocíclicos). Por consiguiente, cicloalquilo incluye carbociclos multicíclicos, como carbociclos bicíclicos (por ejemplo, carbociclos bicíclicos que tienen aproximadamente de 6 a 12 átomos de carbono anulares, como biciclo[3.1.0]hexano y biciclo[2.1.1]hexano) y carbociclos policíclicos (por ejemplo, carbociclos tricíclicos y tetracíclicos con hasta aproximadamente 20 átomos de carbono anulares). Los anillos de un sistema de anillo condensado múltiple pueden conectarse entre sí mediante enlaces fusionados, espiro y puente cuando los requisitos de valencia lo permitan. Ejemplos no limitativos de cicloalquilo monocíclico incluyen ciclopropilo, ciclobutilo,

ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo y 1-ciclohex-3-enilo.

"Halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

"Haloalquilo" se refiere a la sustitución de grupos alquilo con 1, 2, 3, 4 o 5 o, en algunas realizaciones, 1, 2 o 3 grupos halógeno, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CFCIBr}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$, y similares, y además incluye aquellos grupos alquilo como perfluoroalquilo en los que todos los átomos de hidrógeno se han reemplazado por átomos de flúor.

El término "heteroalquilo" como se usa en la presente se refiere a un alquilo como se define en la presente, en el que uno o más de los átomos de carbono del alquilo se reemplazan por un O, S o NR^q , (o si el átomo de carbono que se está reemplazando es un carbono terminal con un OH, SH o $\text{N}(\text{R}^q)_2$) en donde cada R^q es independientemente H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$). Por ejemplo, heteroalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) se entiende un heteroalquilo en el que uno o más átomos de carbono de un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ se ha reemplazado por un heteroátomo (por ejemplo, O, S, NR^q , OH, SH o $\text{N}(\text{R}^q)_2$), que puede ser igual o diferente. Ejemplos de heteroalquilos incluyen, pero no están limitados a, metoximetilo, etoximetilo, metoxi, 2-hidroxietilo y N,N'-dimetilpropilamina. Un heteroátomo de un heteroalquilo puede estar opcionalmente oxidado o alquilado. Un heteroátomo puede colocarse en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo o en una posición en la que el grupo está unido al resto de la molécula. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CHCHN}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHOCCH}_3$ y $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{CH}_3)_3$.

El término "heteroarilo", como se usa en la presente, se refiere a un anillo aromático individual que tiene por lo menos un átomo distinto al carbono en el anillo, en donde el átomo se selecciona del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre; el término también incluye sistemas de anillos condensados múltiples que tienen por lo menos uno de tales anillos aromáticos, tales sistemas de anillos condensados múltiples se describen con más detalle a continuación. Por tanto, el término incluye anillos aromáticos individuales de aproximadamente 1 a 6 átomos de carbono anulares y aproximadamente 1-4 heteroátomos anulares seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre en los anillos. Los átomos de azufre y nitrógeno también pueden estar presentes en una forma oxidada siempre que el anillo sea aromático. Tales anillos incluyen, pero no están limitados a, piridilo, pirimidinilo, oxazolilo o furilo. El término también incluye sistemas de anillos condensados múltiples (por ejemplo, sistemas de anillo que comprenden 2, 3 o 4 anillos) en los que un grupo heteroarilo, como se ha definido anteriormente, puede condensarse con uno o más anillos seleccionados de heteroarilos (para formar, por ejemplo, un naftiridinilo como 1,8-naftiridinilo), heterocicloalquilos, (formar por ejemplo un 1, 2, 3, 4-tetrahidronaftiridinilo como 1, 2, 3, 4-tetrahidro-1,8-naftiridinilo), cicloalquilos (para formar por ejemplo 5,6,7,8-tetrahidroquinolilo) y arilos (para formar, por ejemplo, indazolilo) para formar el sistema de anillo condensado múltiple. Por tanto, un heteroarilo (un anillo aromático individual o un sistema de anillo condensado múltiple) tiene aproximadamente 1-20 átomos de carbono anulares y aproximadamente 1-6 heteroátomos anulares. Tales sistemas de anillos múltiples condensados pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) grupos oxo en las porciones de carbociclo o heterociclo del anillo condensado. Los anillos del sistema de anillo condensado múltiple pueden conectarse entre sí a través de enlaces fusionados, espiro y puente cuando los requisitos de valencia lo permitan. Debe entenderse que los anillos individuales del sistema de anillo condensado múltiple pueden conectarse en cualquier orden entre sí. También debe entenderse que el punto de unión de un sistema de anillo condensado múltiple (como se ha definido anteriormente para un heteroarilo) puede estar en cualquier posición del sistema de anillo condensado múltiple incluyendo una porción de heteroarilo, heterociclo, arilo o carbociclo del sistema de anillo condensado múltiple y en cualquier átomo adecuado del sistema de anillo condensado múltiple incluyendo un átomo de carbono y un heteroátomo (por ejemplo, un nitrógeno). Los heteroarilos ejemplares incluyen pero no están limitados a piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, tienilo, indolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, furilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, indazolilo, quinoxalilo, quinazolilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinil benzofuranilo, benzimidazolilo y tianaftenilo.

"Heterocicloalquilo" o "heterociclilo", como se usa en la presente, se refiere a un anillo no aromático saturado o parcialmente insaturado individual o un sistema de anillo múltiple no aromático que tiene por lo menos un heteroátomo en el anillo (por lo menos un heteroátomo anular seleccionado de oxígeno, nitrógeno, y azufre). A menos que se especifique lo contrario, un grupo heterocicloalquilo tiene de 5 a aproximadamente 20 átomos anulares, por ejemplo de 5 a 14 átomos anulares, por ejemplo de 5 a 10 átomos anulares. Por tanto, el término incluye anillos saturados o parcialmente insaturados individuales (por ejemplo, anillos de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros) que tienen de aproximadamente 1 a 6 átomos de carbono anulares y de aproximadamente 1 a 3 heteroátomos anulares seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre en el anillo. El término también incluye anillos saturados o parcialmente insaturados individuales (por ejemplo, anillos de 5, 6, 7, 8, 9, o 10 miembros) que tienen de aproximadamente 4 a 9 átomos de carbono anulares y de aproximadamente 1 a 3 heteroátomos anulares seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre en el anillo. Los anillos del sistema de anillo condensado múltiple pueden conectarse entre sí mediante enlaces fusionados, espiro y puente cuando los requisitos de valencia lo permitan. Los grupos heterocicloalquilo incluyen, pero no están limitados a, azetidina, aziridina, imidazolidina, imino-oxoimidazolidina, morfolina, oxirano (epóxido), oxetano, piperazina, piperidina, pirazolidina,

piperidina, pirrolidina, pirrolidinona, tetrahydrofurano, tetrahidrotiofeno, dihidropiridina, tetrahidropiridina, quinuclidina, N-bromopirrolidina, N-cloropiperidina, y similares.

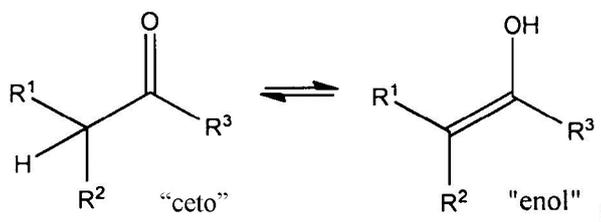
"Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al grupo -OH.

"Oxo" se refiere a un oxígeno con enlace doble (=O). En compuestos en los que un grupo oxo está unido a un átomo de nitrógeno sp^2 , un se indica N-óxido.

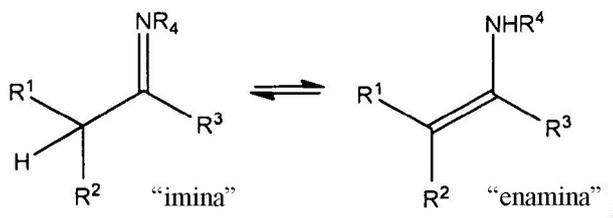
Se entiende que pueden usarse combinaciones de grupos químicos y que serán reconocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el grupo "hidroxialquilo" se referiría a un grupo hidroxilo unido a un grupo alquilo.

Los términos "opcional" u "opcionalmente" significan que el evento o circunstancia descrito posteriormente puede pero no es necesario que ocurra, y que la descripción incluye casos en los que ocurre el evento o circunstancia y casos en los que no lo hace.

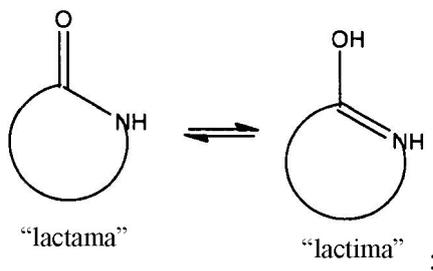
"Tautómeros", como se usa en la presente, se refiere a los isómeros de un compuesto que difieren entre sí en la posición de un protón y/o en la distribución electrónica. Por tanto, están destinados y se describen tanto los tautómeros de migración de protones como los tautómeros de valencia, y se entiende que pueden existir más de dos tautómeros para un compuesto dado. Los ejemplos de tautómeros incluyen, pero no están limitados a, tautómeros enol-ceto:



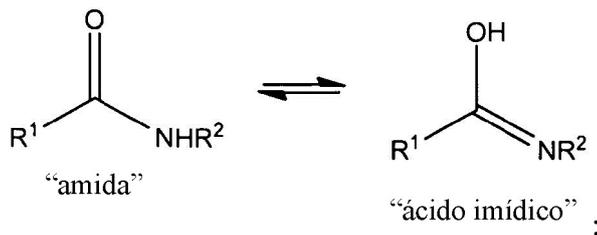
tautómeros de imina-enamina:



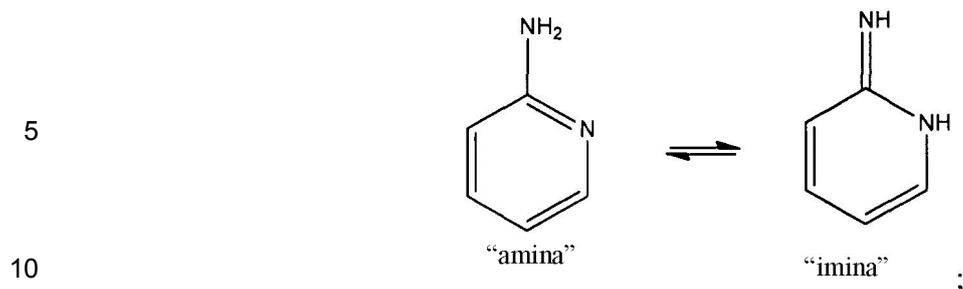
tautómeros de la lactama-lactima:



tautómeros de amida- ácido imídico:



tautómeros de amino-imina:



15 y formas tautoméricas de grupos heteroarilo que contienen un átomo del anillo unido tanto a una fracción de anillo -NH- como a una fracción de anillo =N-, como están presentes en pirazoles, imidazoles, bencimidazoles, triazoles y tetrazoles (ver, por ejemplo, Smith, March's Advanced Organic Chemistry (5ª ed.), pp. 1218-1223, Wiley-Interscience, 2001; Katritzky A. y Elguero J, et al., El The Tautomerism of Heterocycles, Academic Press (1976)).

20 "Farmacéuticamente aceptable" se refiere a compuestos, sales, composiciones, formas de dosificación y otros materiales que son útiles para preparar una composición farmacéutica que es adecuada para uso farmacéutico veterinario o humano.

25 "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto que es farmacéuticamente aceptable y que posee (o puede convertirse a una forma que posee) la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Tales sales incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos como ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido canforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido propiónico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trimetilacético y similares, y sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza o con un ion de metal, por ejemplo, un ion de metal alcalino (por ejemplo, un sodio o potasio), un ion alcalinotérreo (por ejemplo, calcio o magnesio), o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica como dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares. También se incluyen en esta definición amonio y las sales de amonio sustituidas o cuaternizadas. Listas no limitativas representativas de sales farmacéuticamente aceptables pueden encontrarse en S.M. Berge et al., J. Pharma Sci., 66(1), 1-19 (1977) y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, R. Hendrickson, ed., 21ª edición, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, (2005), en p. 732, Tabla 38-5.

40 "Sujeto" y "sujetos" se refiere a humanos, animales domésticos (por ejemplo, perros y gatos), animales de granja (por ejemplo, ganado vacuno, caballos, ovejas, cabras y cerdos), animales de laboratorio (por ejemplo, ratones, ratas, hámsters, cobayas, cerdos, conejos, perros y monos), y similares.

45 Como se usa en la presente, "tratamiento" o "tratar" es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados. Para los propósitos de la presente divulgación, los resultados beneficiosos o deseados incluyen, pero no están limitados a, el alivio de un síntoma y/o la disminución de la magnitud de la enfermedad o la prevención de un empeoramiento de un síntoma asociado con una enfermedad o afección. En una realización, "tratamiento" o "tratar" incluye uno o más de los siguientes: a) inhibir la enfermedad o afección (por ejemplo, disminuir uno o más síntomas resultantes de la enfermedad o afección y/o disminución del alcance de la enfermedad o afección); b) ralentizar o detener el desarrollo de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o afección (por ejemplo, estabilizar la enfermedad o afección, retrasar el empeoramiento o la progresión de la enfermedad o afección); y c) aliviar la enfermedad o afección, por ejemplo, provocando la regresión de los síntomas clínicos, mejorando el estado de la enfermedad, retrasando la progresión de la enfermedad, aumentando la calidad de vida y/o prolongando la supervivencia.

50 Como se usa en la presente, "retrasar" el desarrollo de una enfermedad o afección significa aplazar, obstaculizar, ralentizar, retardar, estabilizar y/o posponer el desarrollo de la enfermedad o afección. Este retraso puede ser de períodos de tiempo variables, dependiendo del historial de la enfermedad y/o del individuo que se está tratando. Como es evidente para un experto en la técnica, un retraso suficiente o significativo puede, en efecto, abarcar la prevención, ya que el individuo no desarrolle la enfermedad o afección. Por ejemplo, un método que "retrasa" el desarrollo del SIDA es un método que reduce la probabilidad del desarrollo de la enfermedad en un marco temporal determinado y/o reduce la extensión de la enfermedad en un marco temporal determinado, cuando se compara con la no utilización del método. Estas comparaciones pueden basarse en estudios clínicos, usando un número estadísticamente significativo de sujetos. Por ejemplo, el desarrollo del SIDA puede detectarse usando métodos conocidos, como confirmando el estado del VIH⁺ de un individuo y evaluando el recuento de células T de un individuo u otra indicación de desarrollo del SIDA, como fatiga extrema, pérdida de peso, diarrea persistente, fiebre alta, ganglios linfáticos inflamados en el cuello, axilas o ingle, o presencia de una afección oportunista que se sabe que está asociada con el SIDA (por ejemplo, una afección que no está presente generalmente en individuos

con sistemas inmunes que funcionan, pero sí tiene lugar en pacientes con SIDA). El desarrollo también puede referirse a la progresión de la enfermedad que puede ser inicialmente indetectable e incluye ocurrencia, recurrencia y aparición.

5 Como se usa en la presente, "prevención" o "prevenir" se refiere a un régimen que protege contra la aparición de la enfermedad o trastorno de tal manera que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollan. Por tanto, "prevención" se refiere a la administración de una terapia (por ejemplo, la administración de una sustancia terapéutica) a un sujeto antes de que los signos de la enfermedad sean detectables en el sujeto (por ejemplo, la administración de una sustancia terapéutica a un sujeto en ausencia de un agente infeccioso detectable (por ejemplo un virus) en el sujeto). El sujeto puede ser un individuo con riesgo de desarrollar la enfermedad o trastorno, como un individuo que tiene uno o más factores de riesgo que se sabe están asociados con el desarrollo o la aparición de la enfermedad o trastorno. Por tanto, el término "prevenir la infección por VIH" se refiere a administrar a un sujeto que no tiene una infección de VIH detectable una sustancia terapéutica anti-VIH. Se entiende que el sujeto de la terapia preventiva contra el VIH puede ser un individuo con riesgo de contraer el virus del VIH.

15 Como se usa en la presente, un individuo "en riesgo" es un individuo que está en riesgo de desarrollar una afección a ser tratada. Un individuo "en riesgo" puede o no tener una enfermedad o afección detectable, y puede o no haber mostrado una enfermedad detectable antes del tratamiento de los métodos descritos en la presente. "En riesgo" denota que un individuo tiene uno o más de los denominados factores de riesgo, que son parámetros medibles que se correlacionan con el desarrollo de una enfermedad o afección y son conocidos en la técnica. Un individuo que tiene uno o más de estos factores de riesgo tiene una mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad o afección que un individuo sin estos factores de riesgo. Por ejemplo, los individuos en riesgo de contraer SIDA son aquellos que tienen VIH.

25 Como se usa en la presente, el término "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad que es eficaz para provocar la respuesta biológica o médica deseada, incluyendo la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad. La cantidad eficaz variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, etc. del sujeto a tratar. La cantidad eficaz puede incluir un intervalo de cantidades. Como se entiende en la técnica, una cantidad eficaz puede estar en una o más dosis, es decir, puede requerirse una dosis individual o dosis múltiples para lograr el punto final del tratamiento deseado. Una cantidad eficaz puede considerarse en el contexto de administrar uno o más agentes terapéuticos, y puede considerarse que se administra un agente individual en una cantidad eficaz si, junto con uno o más agentes distintos, puede haber o se logra un resultado deseable o beneficioso. Las dosis adecuadas de cualquier compuesto co-administrado pueden reducirse opcionalmente debido a la acción combinada (por ejemplo, efectos aditivos o sinérgicos) de los compuestos.

35 Excepto que se defina expresamente lo contrario, la presente divulgación incluye todos los tautómeros de los compuestos detallados en la presente, incluso si solo se representa expresamente un tautómero (por ejemplo, se entienden y se describen ambas formas tautoméricas mediante la presentación de una forma tautomérica en la que puede existir un par de dos tautómeros). Por ejemplo, si se hace referencia a un compuesto que contiene una lactama (por ejemplo, por su estructura o nombre químico), se entiende que el tautómero de lactima correspondiente se incluye en esta divulgación y se describe de la misma manera como si la lactima se enumerase expresamente solo o junto con la lactama. Donde pueden existir más de dos tautómeros, la presente divulgación incluye todos estos tautómeros, incluso si solo se representa una forma tautomérica individual por nombre químico y/o estructura.

45 Las composiciones detalladas en la presente pueden comprender un compuesto de la presente divulgación en una mezcla racémica o no racémica de estereoisómeros o pueden comprender un compuesto de la presente divulgación como un isómero sustancialmente puro. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros. Los compuestos pueden existir en forma estereoisomérica si poseen uno o más centros asimétricos o un enlace doble con sustitución asimétrica y, por lo tanto, pueden producirse como estereoisómeros individuales o como mezclas. A menos que se indique lo contrario, se pretende que la descripción incluya estereoisómeros individuales así como mezclas. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica (ver, por ejemplo, Capítulo 4 de *Advanced Organic Chemistry*, 4ª ed., J. March, John Wiley and Sons, Nueva York, 1992).

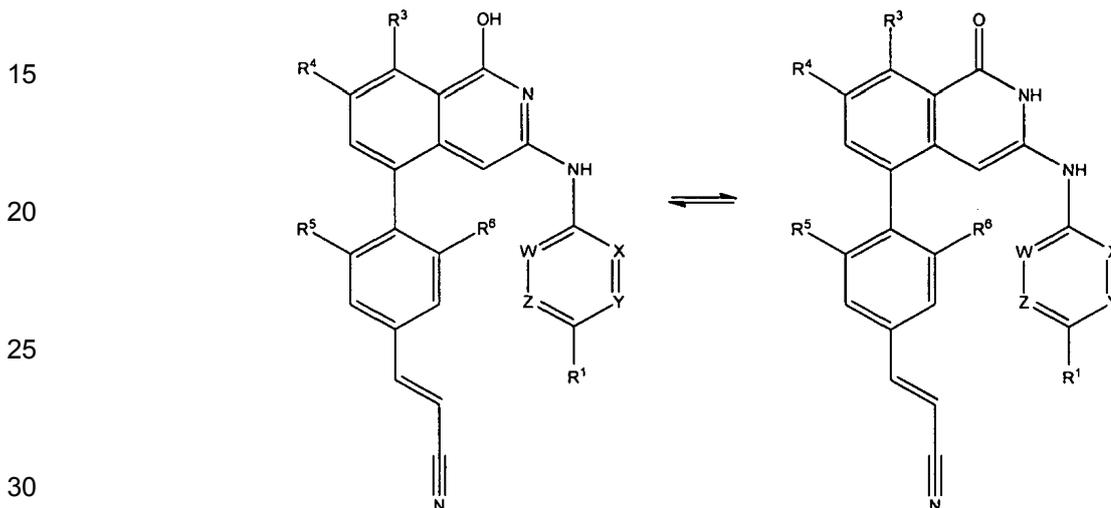
55 Un experto en la técnica entenderá que esta divulgación también incluye cualquier compuesto divulgado en la presente que pueda enriquecerse en cualquiera o en todos los átomos por encima de las relaciones isotópicas de origen natural con uno o más isótopos como, pero no limitados a, deuterio (^2H o D).

60 También se divulgan compuestos en los que de 1 a n átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono pueden reemplazarse por un átomo de deuterio o D, en donde n es el número de átomos de hidrógeno en la molécula. Como se sabe en la técnica, el átomo de deuterio es un isótopo no radioactivo del átomo de hidrógeno. Tales compuestos pueden aumentar la resistencia al metabolismo, y por tanto pueden ser útiles para aumentar la vida media de los compuestos cuando se administran a un mamífero. Ver, por ejemplo, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", *Trends Pharmacol. Sci.*, 5(12): 524-527 (1984). Tales compuestos se

sintetizan por medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo, empleando materiales de partida en los que uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por deuterio.

5 Los compuestos de una fórmula dada descrita en la presente abarcan el compuesto divulgado y todas las sales, ésteres, estereoisómeros, tautómeros, solvatos y formas deuteradas farmacéuticamente aceptables de los mismos, a menos que se especifique lo contrario.

10 Dependiendo de los sustituyentes particulares, los compuestos de Fórmula I pueden existir en formas tautoméricas. Se entiende que pueden existir dos o más formas tautoméricas para una estructura de compuesto dada. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula I (donde R² es -OH) puede existir en por lo menos las siguientes formas tautoméricas:



35 Como entienden los expertos en la técnica, pueden existir varias otras formas tautoméricas que se pretende estén incluidas por los compuestos de Fórmula I. Algunas descripciones de la presente se refieren expresamente a "tautómeros de los mismos", pero se entiende que, incluso en ausencia de tal lenguaje, se entienden y describen los tautómeros. Además, se entiende que los compuestos de Fórmula I pueden cambiar entre varias formas tautoméricas o existir en varias proporciones de cada forma en base al entorno particular del compuesto.

40 Los compuestos divulgados en la presente pueden contener centros quirales, que pueden ser de la configuración (*R*) o (*S*), o que pueden comprender una mezcla de los mismos. Por consiguiente, la presente divulgación incluye estereoisómeros de los compuestos descritos en la presente, cuando sea aplicable, ya sea individualmente o mezclados en cualquier proporción. Los estereoisómeros pueden incluir, pero no están limitados a, enantiómeros, diastereómeros, mezclas racémicas, y combinaciones de los mismos. Tales estereoisómeros pueden prepararse y separarse usando técnicas convencionales, ya sea haciendo reaccionar materiales de partida enantioméricos, o separando isómeros de los compuestos de la presente divulgación.

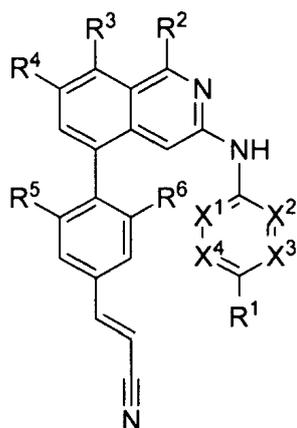
45 Los compuestos de la presente divulgación pueden ser compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) con uno o más centros quirales, que pueden ser de la configuración (*R*) o (*S*), o que pueden comprender una mezcla de los mismos.

50 La presente divulgación incluye tanto mezclas racémicas de un compuesto de fórmula I como isómeros aislados de fórmula (I) o cualquier variación de los mismos. Cuando hay presente más de un centro quiral en un compuesto de la presente divulgación, algunos, ninguno, o todos los centros quirales pueden enriquecerse enantioméricamente. Por tanto, las mezclas de un compuesto de Fórmula (I) pueden ser racémicas con respecto a uno o más centros quirales y/o enantioméricamente enriquecidas con respecto a uno o más centros quirales.

55 La presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula (I)

60

65



(I)

o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son cada uno independientemente C(R⁷) o N, en donde de 0 a 2 de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son N;

R^1 es -H, -CN, -OR^a, haloalquilo C₁₋₆ o halógeno;

R^2 es -H, -NR^bR^c, -SR^a, -OR^a o alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁸, que pueden ser iguales o diferentes;

R^3 y R^4 son cada uno independientemente -H, -OR^a, halógeno, -NR^bR^c, -C(O)OR^a, -CN, -C(O)NR^bR^c, -NHC(O)NR^bR^c, -OC(O)NR^bR^c, CH₂C(O)NR^bR^c, alquilo C₁₋₆ o heteroalquilo C₁₋₆, en donde cada alquilo C₁₋₆ o heteroalquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁸, que pueden ser iguales o diferentes;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente halógeno, -OR^a o alquilo C₁₋₆, en donde cada alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁸, que pueden ser iguales o diferentes;

cada R⁷ es independientemente -H, halógeno, -OR^a o alquilo C₁₋₆, en donde cada alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁸, que pueden ser iguales o diferentes;

cada R⁸ es independientemente alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, halógeno, -OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -OC(O)NR^bR^c, -NR^bC(O)OR^a, -SR^a, -S(O)₁₋₂R^a, -S(O)₂F, -S(O)₂NR^bR^c, -NR^bS(O)₂R^a, -N₃, -CN o -NO₂, en donde cada alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos halógeno, -OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -OC(O)NR^bR^c, -NR^bC(O)OR^a, -SR^a, -S(O)₁₋₂R^a, -S(O)₂F, -S(O)₂NR^bR^c, NR^bS(O)₂R^a, -N₃, -CN o -NO₂, que pueden ser iguales o diferentes;

cada R^a es independientemente -H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, arilo o heteroarilo, en donde cada arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R²¹, que pueden ser iguales o diferentes;

R^b y R^c son cada uno independientemente -H, -NH₂, alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, arilo o heteroarilo, en donde cada alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R²¹; o R^b y R^c junto con los átomos a los que están unidos forman un heterocicloalquilo C₁₋₁₀;

R²¹ es alquilo C₁₋₆, -CN, arilo, heteroarilo o halógeno.

En ciertas realizaciones en la fórmula (I), R² es -H, -NR^bR^c o -OH.

En ciertas realizaciones en la fórmula (I), R² es -H, -NH₂ o -OH.

En ciertas realizaciones en la fórmula (I), R² es -NH₂. En ciertas realizaciones, R² es -H.

En ciertas realizaciones en la fórmula (I), R³ y R⁴ son cada uno independientemente -H, -OR^a, halógeno, -NR^bR^c, -C(O)OR^a, o -C(O)NR^bR^c. En ciertas realizaciones en la fórmula (I), R³ y R⁴ son cada uno independientemente -H, C(O)OR^a o -C(O)NR^bR^c.

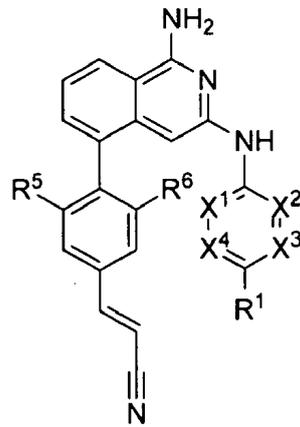
En ciertas realizaciones en la fórmula (I), R³ y R⁴ son cada uno -H.

En una variación, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (Ia), que son compuestos de fórmula (I):

5

10

15



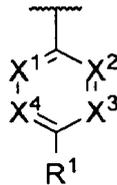
(Ia)

20

o un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En ciertas realizaciones en la fórmula (I) y (Ia),

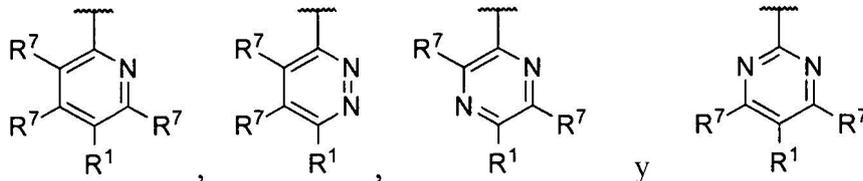
25



30

se selecciona de

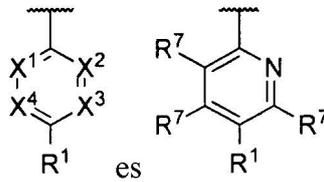
35



40

En ciertas realizaciones en la fórmula (I) y (Ia),

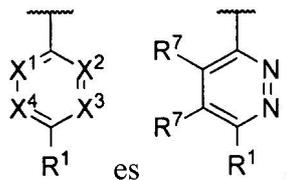
45



50

En ciertas realizaciones,

55

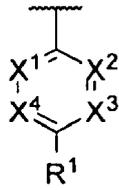


60

En ciertas realizaciones,

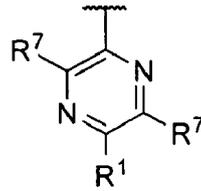
65

5



10 es

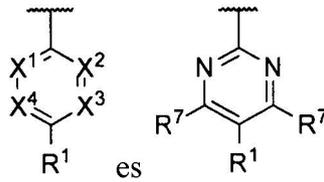
15



20

En ciertas realizaciones,

25



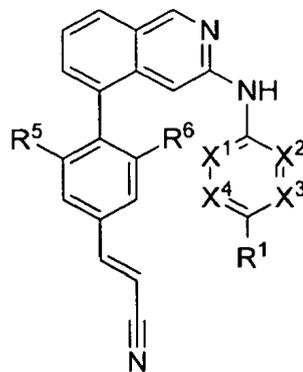
30

En una variación, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (Ib), que son compuestos de fórmula (I):

35

40

45



(Ib)

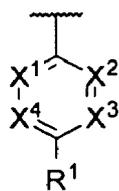
50

o un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En ciertas realizaciones en la fórmula (I) y (Ib),

55

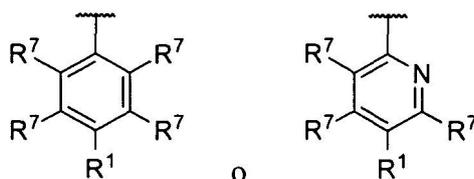
60



se selecciona de

65

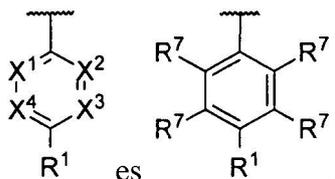
5



10

En ciertas realizaciones en la fórmula (I) y (Ib),

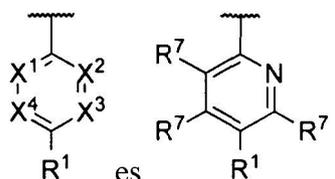
15



20

En ciertas realizaciones,

25



30

En ciertas realizaciones en la fórmula (I), (Ia) y (Ib), R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente halógeno, -O-alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆, en donde cada alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁸, que pueden ser iguales o diferentes.

35

En ciertas realizaciones en la fórmula (I), (Ia) y (Ib), R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente alquilo C₁₋₃.

En ciertas realizaciones en la fórmula (I), (Ia) y (Ib), R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente -CH₃.

40

En ciertas realizaciones en la fórmula (I), (Ia), y (Ib), R¹ es -H, -CN, -O-alquilo C₁₋₆, -CF₃, -O-haloalquilo C₁₋₃ o halógeno.

En ciertas realizaciones en la fórmula (I), (Ia) y (Ib), R¹ -CN.

45

En ciertas realizaciones en la fórmula (I), (Ia), y (Ib), cada R⁷ es independientemente -H, halógeno, -O-alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆, en donde cada alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁸, que pueden ser iguales o diferentes.

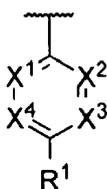
En ciertas realizaciones en la fórmula (I), (Ia), y (Ib), cada R⁷ es independientemente -H o alquilo C₁₋₃.

50

En ciertas realizaciones en la fórmula (I), (Ia) y (Ib), cada R⁷ es -H.

Se entiende que cualquier variable para

55

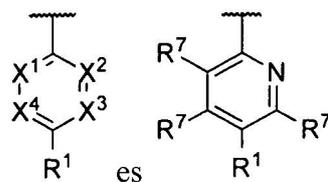


60

de fórmula (I), (Ia) y (Ib), puede combinarse con cualquier variable de R² en la fórmula (I), (Ia) y (Ib), igual que si cada combinación estuviera enumerada específicamente e individualmente. Por ejemplo, en una variación de la fórmula (I), (Ia) y (Ib),

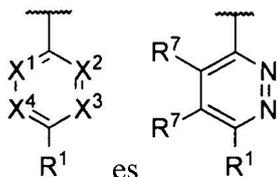
65

5



y R² es -NH₂. En otra variación,

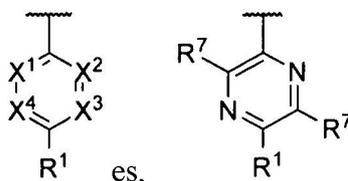
10



15

y R² es -NH₂. En otra variación,

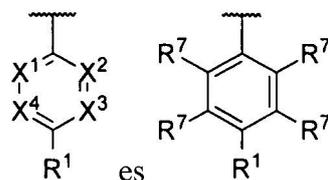
20



25

y R² es -NH₂. En otra variación,

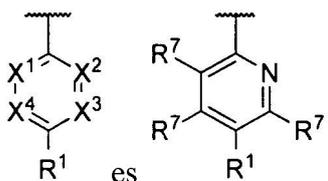
30



35

y R² es -H. En otra variación,

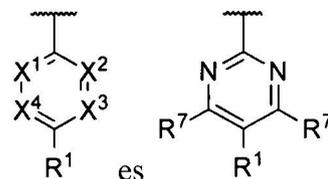
40



45

y R² es -NH₂. En otra variación,

50



55

y R² es -H.

60 Se entiende que cualquier variable para R⁵ de la fórmula (I), (Ia) y (Ib), puede combinarse con cualquier variable de R² en la fórmula (I), (Ia) y (Ib), igual que si se enumerasen específicamente e individualmente todas y cada una de las combinaciones. Por ejemplo, en una variación de la fórmula (I), (Ia) y (Ib), R⁵ es metilo y R² es -NH₂. En otra variación, R⁵ es metilo y R² es -H.

65 Se entiende que cualquier variable para R⁶ de fórmula (I), (Ia) y (Ib), puede combinarse con cualquier variable de R² en la fórmula (I), (Ia) y (Ib), igual que si se enumerasen específicamente e individualmente todas y

cada una de las combinaciones. Por ejemplo, en una variación de la fórmula (I), (Ia) y (Ib), R⁶ es metilo y R² es -NH₂. En otra variación, R⁶ es metilo y R² es -H.

5 Se entiende que cualquier variable para R³ de fórmula (I), (Ia) y (Ib), puede combinarse con cualquier variable de R² en la fórmula (I), (Ia) y (Ib), igual que si se enumerasen específicamente e individualmente todas y cada una de las combinaciones. Por ejemplo, en una variación de la fórmula (I), (Ia) y (Ib), R³ es -H y R² es -NH₂. En otra variación, R³ es -H y R² es -H.

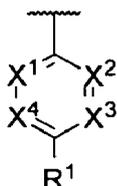
10 Se entiende que cualquier variable para R⁴ de fórmula (I), (Ia) y (Ib), se puede combinar con cualquier variable de R² en la fórmula (I), (Ia) y (Ib), igual que si se enumerasen específicamente e individualmente todas y cada una de las combinaciones. Por ejemplo, en una variación de la fórmula (I), (Ia) y (Ib), R⁴ es -H y R² es -NH₂. En otra variación, R⁴ es -H y R² es -H.

15 Se entiende que cualquier variable para R¹ de fórmula (I), (Ia) y (Ib), puede combinarse con cualquier variable de R² en la fórmula (I), (Ia) y (Ib), igual que si se enumerasen específicamente e individualmente todas y cada una de las combinaciones. Por ejemplo, en una variación de la fórmula (I), (Ia) y (Ib), R¹ es -CN y R² es -NH₂. En otra variación, R¹ es CN y R² es -H.

20 En ciertas realizaciones de fórmula (I), (Ia) y (Ib), donde R² es -NH₂, los compuestos pueden tener una o más de las siguientes características estructurales:

a)

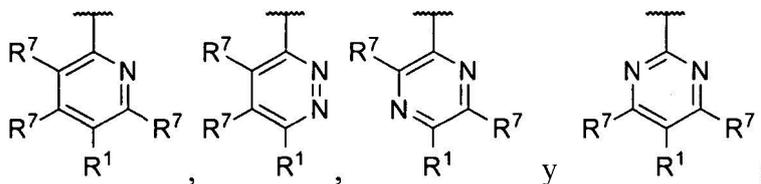
25



30

se selecciona de

35



40

b) R³ y R⁴ son cada uno -H;

c) R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente -CH₃; y

45

d) R¹ -CN.

50

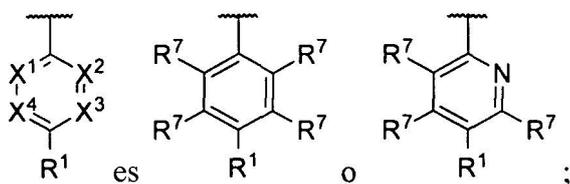
En una variación, los compuestos se ajustan por lo menos a una de las características (a)-(d). En otra variación, los compuestos se ajustan a dos o más (y en ciertas variaciones, todas) de las características (a)-(d). En una variación particular, los compuestos se ajustan a la característica (a). En otra variación, los compuestos se ajustan a las características (a) y (b). En otra variación, los compuestos se ajustan a las características (a) y (c). En otra variación, los compuestos se ajustan a las características (a) y (d).

55

En ciertas realizaciones de fórmula (I), (Ia) y (Ib), donde R² es -H, los compuestos pueden tener una o más de las siguientes características estructurales:

a)

60



65

b) R³ y R⁴ son cada uno -H;

c) R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente -CH₃; y

d) R¹ -CN.

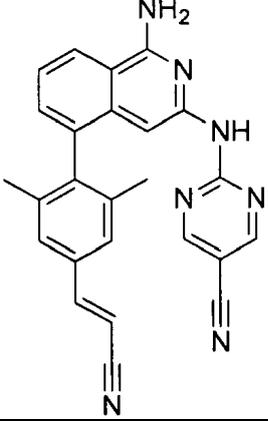
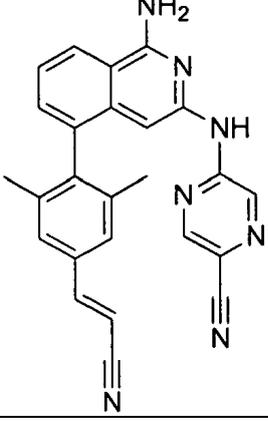
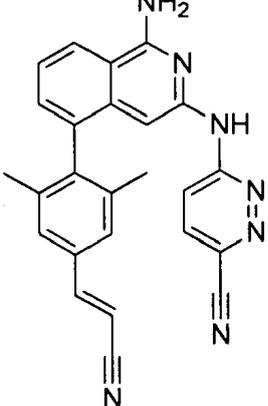
5

En una variación, los compuestos se ajustan por lo menos a una de las características (a)-(d). En otra variación, los compuestos se ajustan a dos o más (y en ciertas variaciones, todas) de las características (a)-(d). En una variación particular, los compuestos se ajustan a la característica (a). En otra variación, los compuestos se ajustan a las características (a) y (b). En otra variación, los compuestos se ajustan a las características (a) y (c). En otra variación, los compuestos se ajustan a las características (a) y (d).

10

La presente divulgación se refiere a los compuestos siguientes o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

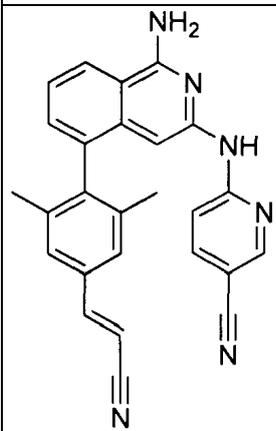
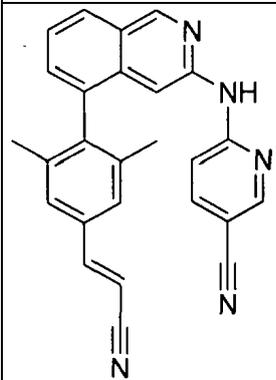
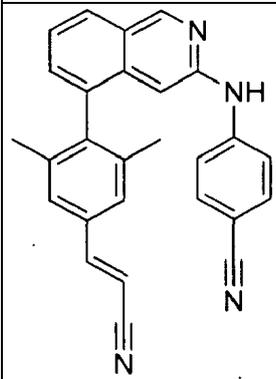
15

Estructura	ID del compuesto
	1
	2
	3

60

65

(continuación)

Estructura	ID del compuesto
<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> 	<p>4</p>
<p>20</p> <p>25</p> <p>30</p> 	<p>5</p>
<p>35</p> <p>40</p> <p>45</p> 	<p>6</p>

50 Composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos divulgados en la presente, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden prepararse con portadores convencionales (por ejemplo, ingrediente inactivo o material excipiente) que pueden seleccionarse de acuerdo con la práctica habitual. Los comprimidos pueden contener excipientes que incluyen deslizantes, rellenos, aglutinantes y similares. Las composiciones acuosas pueden prepararse en forma estéril, y cuando están destinadas a ser administradas por una administración distinta de la oral, generalmente pueden ser isotónicas. Todas las composiciones pueden contener opcionalmente excipientes como los que se exponen en Rowe et al, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5ª edición, American Pharmacists Association, 1986. Los excipientes pueden incluir ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes como EDTA, carbohidratos como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa, ácido esteárico y similares. En ciertas realizaciones, la composición se divulga como una forma de dosificación sólida, que incluye una forma de dosificación oral sólida. El pH de una composición puede variar de aproximadamente 3 a aproximadamente 11, pero generalmente es de aproximadamente 7 a 10.

65 Aunque es posible que los ingredientes activos se administren solos, puede ser preferible presentarlos

como composiciones farmacéuticas. Las composiciones, tanto para uso veterinario como para uso humano, comprenden por lo menos un compuesto de fórmula (I), junto con uno o más portadores aceptables y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. En una realización, la composición farmacéutica comprende un compuesto de fórmula (I), o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un portador farmacéuticamente aceptable y otro ingrediente terapéutico. Los portadores son "aceptables" en el sentido de que son compatibles con los otros ingredientes de la composición y fisiológicamente inocuos para el receptor de la misma.

Las composiciones incluyen aquellas adecuadas para varias vías de administración, incluyendo la administración oral. Las composiciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Tales métodos incluyen el paso de asociar el ingrediente activo (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéutica del mismo) con uno o más ingredientes inactivos (por ejemplo, un portador, un excipiente farmacéutico, etc.). Las composiciones pueden prepararse asociando uniforme y profundamente el ingrediente activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto. Las técnicas y formulaciones generalmente se encuentran en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª edición, Lippincott Williams y Wilkins, Filadelfia, Pa., 2006 .

Las composiciones descritas en la presente que son adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas (una forma de dosificación unitaria) que incluyen, pero no están limitadas a, cápsulas, obleas o tabletas, cada una de las cuales conteniendo una cantidad predeterminada del ingrediente activo.

Las composiciones farmacéuticas divulgadas en la presente comprenden uno o más compuestos divulgados en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, junto con uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración pretendido. Cuando se usan para uso oral, por ejemplo, pueden prepararse comprimidos, trociscos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes incluyendo agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, para proporcionar una preparación sabrosa. Los comprimidos que contienen el ingrediente activo en mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable no tóxico que son adecuados para la fabricación de comprimidos son aceptables. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, como calcio o carbonato de sodio, lactosa, monohidrato de lactosa, croscarmelosa de sodio, povidona, fosfato de calcio o sodio; agentes de granulación y disgregación, como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas, incluyendo la microencapsulación para retrasar la disgregación y la adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de este modo una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo temporal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con los ingredientes inactivos para producir una forma de dosificación puede variar dependiendo del sujeto del tratamiento deseado y del modo particular de administración. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una forma de dosificación para administración oral a humanos puede contener aproximadamente de 1 a 1000 mg de material activo formulado con una cantidad apropiada y conveniente de material portador (por ejemplo, ingrediente inactivo o material excipiente). En ciertas realizaciones, el material portador varía de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95% del total de composiciones (peso:peso).

Debe entenderse que además de los ingredientes mencionados particularmente anteriormente, las composiciones de estas realizaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de composición en cuestión, por ejemplo, los adecuados para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

En ciertas realizaciones, una composición que comprende un ingrediente activo divulgado en la presente (un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) en una variación no contiene un agente que afecta a la velocidad a la que se metaboliza el ingrediente activo. Por tanto, se entiende que las composiciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) en ciertas realizaciones no comprenden un agente que afectaría (por ejemplo, ralentizaría, dificultaría o retrasaría) el metabolismo de un compuesto de fórmula (I) o cualquier otro ingrediente activo administrado por separado, secuencial o simultáneamente con un compuesto de fórmula (I). También se entiende que cualquiera de los métodos, kits, artículos de fabricación y similares detallados en la presente en ciertas realizaciones no comprenden un agente que afectaría (por ejemplo, ralentizaría, dificultaría o retrasaría) el metabolismo de un compuesto de fórmula (I) o cualquier otro ingrediente activo administrado por separado, secuencial o simultáneamente con un compuesto de cualquiera de la fórmula (I).

Métodos de uso

(Los métodos para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante cirugía o terapia y los métodos de diagnóstico practicados en el cuerpo humano o animal no forman parte de la invención).

5

En la presente se divulga un método para inhibir una transcriptasa inversa del VIH en un individuo con necesidad de ello, que comprende administrar un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al individuo. En ciertas realizaciones, el individuo con necesidad de ello es un humano que se ha infectado con VIH. En ciertas realizaciones, el individuo con necesidad de ello es un humano que se ha infectado con VIH pero que no ha desarrollado SIDA. En ciertas realizaciones, el individuo con necesidad de ellos es un individuo en riesgo de desarrollar SIDA. En ciertas realizaciones, el individuo con necesidad de ello es un humano que se ha infectado con VIH y que ha desarrollado SIDA. En ciertas realizaciones de los métodos divulgados en la presente, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra al individuo por separado, secuencial o simultáneamente con otros ingredientes activos para tratar el VIH, como compuestos que inhiben la proteasa del VIH, inhibidores no de nucleósidos del VIH de transcriptasa inversa, inhibidores de nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de nucleótidos de VIH de transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, inhibidores de la polimerización de la cápside, y otros fármacos para tratar el VIH, y combinaciones de los mismos.

10

15

20

En ciertas realizaciones, se divulga un método para tratar o prevenir una infección viral por VIH en un individuo (por ejemplo, un humano), que comprende administrar un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al individuo.

25

En ciertas realizaciones, se divulga un método para inhibir la replicación del virus VIH, tratar el SIDA o retrasar la aparición del SIDA en un individuo (por ejemplo, un humano), que comprende administrar un compuesto de cualquier fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al individuo.

30

En ciertas realizaciones, se divulga un método para prevenir una infección por VIH en un individuo (por ejemplo, un humano), que comprende administrar un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al individuo. En ciertas realizaciones, el individuo está en riesgo de contraer el virus del VIH, como un individuo que tiene uno o más factores de riesgo que se sabe están asociados con contraer el virus del VIH.

35

En ciertas realizaciones, se divulga un método para tratar una infección por VIH en un individuo (por ejemplo, un humano), que comprende administrar un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al individuo.

40

En ciertas realizaciones, se divulga un método para tratar una infección por VIH en un individuo (por ejemplo, un humano), que comprende administrar al individuo con necesidad de ello, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste de compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no de nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, inhibidores de polimerización de la cápside y otros fármacos para tratar el VIH, y combinaciones de los mismos.

45

50

En ciertas realizaciones, se divulga un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia médica de una infección viral por VIH (por ejemplo, VIH-1 o la replicación del virus del VIH (por ejemplo, VIH-1) o SIDA o para retrasar la aparición del SIDA en un individuo (por ejemplo, un humano).

55

En ciertas realizaciones, se divulga un compuesto de cualquiera de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la fabricación de un medicamento para tratar una infección viral por VIH o la replicación del virus VIH o el SIDA o retrasar la aparición del SIDA en un individuo (por ejemplo, un humano). Una realización se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por VIH o SIDA o para su uso en el tratamiento terapéutico o para retrasar la aparición del SIDA.

60

En ciertas realizaciones, se divulga el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para una infección por el virus del VIH en un individuo (por ejemplo, un humano). En ciertas realizaciones, se divulga un compuesto de cualquiera de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por el virus del VIH.

65

En ciertas realizaciones, en los métodos de uso, la administración es a un individuo (por ejemplo, un

humano) con necesidad de tratamiento. En ciertas realizaciones, en los métodos de uso, la administración es a un individuo (por ejemplo, un humano) que está en riesgo de desarrollar SIDA.

5 En la presente se divulga un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia. En una realización, el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa en un método para tratar una infección viral por VIH o la replicación del virus del VIH o el SIDA o retrasar la aparición del SIDA en un individuo (por ejemplo, un humano).

10 En la presente también se divulga un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar o prevenir el VIH en un individuo con necesidad de ello. En ciertas realizaciones, el individuo con necesidad de ello es un humano que ha sido infectado con VIH. En ciertas realizaciones, el individuo con necesidad de ello es un humano que ha sido infectado con VIH pero que no ha desarrollado SIDA. En ciertas realizaciones, el individuo con necesidad de ello es un individuo en riesgo de desarrollar SIDA. En ciertas realizaciones, el individuo con necesidad de ello es un humano que ha sido infectado con VIH y que ha desarrollado SIDA.

15 En la presente también se divulga un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento terapéutico o para retrasar la aparición del SIDA.

20 En la presente también se divulga un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por VIH.

25 En ciertas realizaciones, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse como una herramienta de investigación (por ejemplo, para estudiar la inhibición de la transcriptasa inversa del VIH en un sujeto o *in vitro*).

Vías de Administración

30 Uno o más compuestos divulgados en la presente que son de la Fórmula (I) (también referidos en la presente como ingredientes activos) pueden administrarse por cualquier vía apropiada para la afección a tratar. Las vías adecuadas incluyen oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica, vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), y similares. Se apreciará que la vía preferida puede variar, por ejemplo, con la condición del destinatario. En ciertas realizaciones, los compuestos divulgados están oralmente biodisponibles y pueden dosificarse oralmente.

Régimen de Dosificación

40 El compuesto, tal como un compuesto de Fórmula (I), puede administrarse a un individuo de acuerdo con un régimen de dosificación eficaz durante un período de tiempo o duración deseados, como por lo menos aproximadamente un mes, por lo menos aproximadamente 2 meses, por lo menos aproximadamente 3 meses, por lo menos aproximadamente 6 meses, o por lo menos aproximadamente 12 meses o más. En una variación, el compuesto se administra en un programa diario o intermitente durante la vida del individuo.

45 La dosificación o frecuencia de dosificación de un compuesto de Fórmula (I) puede ajustarse a lo largo del tratamiento, en base al criterio del médico que administra.

El compuesto puede administrarse a un individuo (por ejemplo, un humano) en una cantidad eficaz. En ciertas realizaciones, el compuesto se administra una vez al día.

50 Un compuesto como se divulga en la presente (por ejemplo, cualquier compuesto de Fórmula (I)) puede administrarse en una cantidad de dosificación del compuesto de Fórmula I que sea eficaz. Por ejemplo, la cantidad de dosificación puede ser de 10 mg a 1000 mg de compuesto.

Combinaciones

55 En ciertas realizaciones, se divulgan compuestos para su uso en un método para tratar o prevenir una infección por VIH en un humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, que comprende administrar al humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales. En una realización, se divulga un método para tratar una infección por VIH en un humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, que comprende administrar al humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o de uno a tres) agentes terapéuticos adicionales.

65

En ciertas realizaciones, la presente divulgación se refiere a compuestos para su uso en un método para tratar una infección por VIH, que comprende administrar a un paciente con necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales que son adecuados para tratar una infección por VIH.

También se divulga en la presente un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro ingrediente activo para tratar el VIH, para su uso en un método para tratar o prevenir el VIH. En una realización, el otro ingrediente activo para tratar el VIH se selecciona del grupo que consiste de compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no de nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, inhibidores de polimerización de la cápside, y otros fármacos para el tratamiento del VIH, y combinaciones de los mismos.

También se divulga en la presente un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar o prevenir el VIH, en el que el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra simultáneamente, por separado o secuencialmente con otro ingrediente activo para tratar el VIH. En una realización, el otro ingrediente activo para tratar el VIH se selecciona del grupo que consiste de compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no de nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, inhibidores de polimerización de la cápside, y otros fármacos para el tratamiento del VIH, y combinaciones de los mismos.

Un compuesto como se divulga en la presente (por ejemplo, cualquier compuesto de Fórmula (I)) puede combinarse con uno o más agentes terapéuticos adicionales en cualquier cantidad de dosificación del compuesto de Fórmula I (por ejemplo, de 10 mg a 1000 mg de compuesto).

En una realización, se divulgan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o de uno a tres) agentes terapéuticos adicionales, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una realización, se divulgan kits que comprenden un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o de uno a tres) agentes terapéuticos adicionales.

En las realizaciones anteriores, el agente terapéutico adicional puede ser un agente anti-VIH. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste de inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no de nucleósidos o no de nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio catalítico (o alostérico) del VIH, inhibidores de la entrada del VIH (por ejemplo, inhibidores de CCR5, inhibidores de gp41 (es decir, inhibidores de la fusión) e inhibidores de la unión a CD4), inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de G6PD y NADH-oxidasa, vacunas contra el VIH, inhibidores de la maduración del VIH, agentes de reversión de la latencia (por ejemplo, inhibidores de la histona desacetilasa, inhibidores del proteasoma, activadores de la proteína quinasa C (PKC), e inhibidores de BRD4), compuestos que se dirigen a la cápside del VIH ("inhibidores de la cápside", por ejemplo, inhibidores de la polimerización de la cápside o compuestos que alteran la cápside, inhibidores de la nucleocápside p7 del VIH (NCp7), inhibidores de la proteína de la cápside p24 del VIH), potenciadores farmacocinéticos, terapias de base inmune (por ejemplo, moduladores de Pd-1, moduladores de Pd-L1, moduladores de receptores tipo toll, agonistas de IL-15), anticuerpos contra VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "tipo anticuerpo" (por ejemplo, DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, derivados de Fab) incluyendo aquellos dirigidos a gp120 o gp41 del VIH, fármacos de combinación para el VIH, inhibidores de la proteína de la matriz p17 del VIH, antagonistas de IL-13, moduladores de Peptidil-prolil cis-trans isomerasa A, inhibidores de disulfuro isomerasa de proteína, antagonistas del receptor del complemento C5a, inhibidor de ADN metiltransferasa, moduladores del gen vif de VIH, inhibidores del factor de infectividad viral del VIH-1, inhibidores de la proteína TAT, moduladores de Nef de VIH-1, moduladores de la tirosina quinasa Hck, inhibidores de la quinasa 3 de linaje mixto (MLK-3), inhibidores de la proteína Rev, antagonistas de la integrina, inhibidores de nucleoproteínas, moduladores del factor de escisión, moduladores de la proteína 1 que contiene el dominio COMM, inhibidores de la ribonucleasa H del VIH, moduladores de la retrociclina, inhibidores de CDK-9, inhibidores de ICAM-3 que agarran no integrina 1 dendríticos, inhibidores de la proteína GAG del VIH, inhibidores de la proteína POL del VIH, moduladores del factor del complemento H, inhibidores de la ubiquitina ligasa, inhibidores de la desoxicitidina quinasa, inhibidores de la quinasa dependientes de ciclina, estimuladores de la proproteína convertasa PC9, inhibidores de helicasa DDX3X del ARN dependientes de ATP, inhibidores del complejo de cebado de la transcriptasa inversa, inhibidores de PI3K, compuestos como los divulgados en la WO

2013/006738 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (University of Pennsylvania), WO 2013/091096A1 (Boehringer Ingelheim), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), US20140221380 (Japan Tobacco), US20140221378 (Japan Tobacco), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO2012/003497 (Gilead Sciences), WO2014/100323 (Gilead Sciences), WO2012/145728 (Gilead Sciences), WO2013/159064 (Gilead Sciences) y la WO 2012/003498 (Gilead Sciences) y la WO 2013/006792 (Pharma Resources), y otros fármacos para tratar el VIH, y combinaciones de los mismos.

En ciertas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste de inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no de nucleósidos o no de nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de nucleósidos o nucleótidos del VIH o de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico (o alostéricos) del VIH, potenciadores farmacocinéticos y combinaciones de los mismos.

En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) se formula como un comprimido, que puede contener opcionalmente uno o más compuestos útiles para tratar el VIH. En ciertas realizaciones, el comprimido puede contener otro ingrediente activo para tratar el VIH, como inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no de nucleósidos o no de nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio catalítico (o alostérico) del VIH, potenciadores farmacocinéticos, y combinaciones de los mismos.

En ciertas realizaciones, tales comprimidos son adecuados para la dosificación una vez al día. En ciertas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona de uno o más de:

- (1) Fármacos de combinación seleccionados del grupo que consiste de ATRIPLA® (efavirenz+tenofovir disoproxil fumarato +emtricitabina), COMPLERA® (EVIPLERA®, rilpivirina+tenofovir disoproxil fumarato +emtricitabina), STRIBILD® (elvitegravir+cobicistat+tenofovir disoproxil fumarato +emtricitabina), dolutegravir+abacavir sulfato +lamivudina, dolutegravir + abacavir sulfato + lamivudina , lamivudina + nevirapina + zidovudina, dolutegravir+rilpivirina, atazanavir sulfato + cobicistat, darunavir + cobicistat, efavirenz + lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato + emtricitabina + cobicistat + elvitegravir, Vacc-4x + romidepsin, darunavir + tenofovir alafenamida hemifumarato+ emtricitabina + cobicistat, APH-0812, raltegravir + lamivudina, KALETRA® (ALUVIA®, lopinavir+ ritonavir), atazanavir sulfato + ritonavir, COMBIVIR® (zidovudina+lamivudina, AZT+3TC), EPZICOM® (Livexa®, abacavir sulfato +lamivudina, ABC+3TC), TRIZIVIR® (abacavir sulfato+zidovudina+lamivudina, ABC+AZT+3TC), TRUVADA® (tenofovir disoproxil fumarato +emtricitabina, TDF+FTC), tenofovir + lamivudina y lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato;
- (2) Inhibidores de la proteasa del VIH seleccionados del grupo que consiste de amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, fosamprenavir calcio, indinavir, indinavir sulfato, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, nelfinavir mesilato, saquinavir, saquinavir mesilato, tipranavir, brecanavir, darunavir, DG-17, TMB-657 (PPL-100) y TMC-310911;
- (3) Inhibidores no de nucleósidos o no de nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH seleccionados del grupo que consiste de delavirdina, mesilato de delavirdina, nevirapina, etravirina, dapivirina, doravirina, rilpivirina, efavirenz, KM-023, VM-1500, lentinan y AIC- 292;
- (4) Inhibidores de nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH seleccionados del grupo que consiste de VIDEX® y VIDEX® EC (didanosina, ddl), zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, censura, abacavir, abacavir sulfato, amdoxovir, elvicitabina, alovudina, fosphazid, fozivudina tidoxil, apricitabina, amdoxovir , KP-1461, fosalvudina tidoxil, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, tenofovir alafenamida, tenofovir alafenamida hemifumarato, tenofovir alafenamida fumarato, adefovir, adefovir dipivoxil, y festinavir;
- (5) Inhibidores de la integrasa del VIH seleccionados del grupo que consiste de curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados del ácido chicórico, ácido 3,5- dicafeoilquinico, derivados del ácido 3,5- dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados de ácido aurintricarboxílico, éster fenetilico del ácido cafeico, derivados del éster fenetilico del ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, raltegravir, elvitegravir, dolutegravir y azabotegravir;
- (6) Inhibidores de la integrasa (NCINI) del sitio no catalítico, o alostérico, del VIH seleccionados del grupo que consiste de CX-05168, CX-05045 y CX-14442;
- (7) Inhibidores de la gp41 del VIH seleccionados del grupo que consiste de enfuvirtida, sifuvirtida y albuvirtida;
- (8) Inhibidores de la entrada del VIH seleccionados del grupo que consiste de cenicriviroc;
- (9) Inhibidores de la gp120 del VIH seleccionados del grupo que consiste de Radha-108 (Receptol) y BMS-663068;
- (10) Inhibidores de CCR5 seleccionados del grupo que consiste de aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, cenicriviroc, PRO-140, Adaptavir (RAP-101), TBR-220 (TAK-220) y vMIP (Haimipu);
- (11) Inhibidores de la unión a CD4 seleccionados del grupo que consiste de ibalizumab;
- (12) Inhibidores de CXCR4 seleccionados del grupo que consiste de plerixafor, ALT-1188, vMIP y Haimipu;
- (13) Potenciadores farmacocinéticos seleccionados del grupo que consiste de cobicistat y ritonavir;
- (14) Terapias basadas en el sistema inmune seleccionadas del grupo que consiste de dermaVir, interleucina-

- 7, lexgenleucel-T (VRX-496), plaquenil (hidroxicloroquina), proleucina (aldesleucina, IL-2), interferón alfa, interferón alfa-2b, interferón alfa-n3, interferón pegilado, interferón gamma, hidroxiourea, micofenolato mofetilo (MPA) y su derivado éster micofenolato mofetilo (MMF), WF-10, ribavirina, IL-2, IL-2 XL, IL-12, polímero polietileneimina (PEI), Gepon, VGV-1, MOR-22, BMS-936559, moduladores de receptores tipo toll (tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, tlr10, tlr11, tlr12 y tlr13), rintatolimod e IR-103;
- (15) vacunas contra el VIH seleccionadas del grupo que consiste de vacunas peptídicas, vacunas de proteínas de subunidades recombinantes, vacunas de vector vivo, vacunas de ADN, vacunas de partículas similares a virus (vacuna de pseudovirión), vacunas peptídicas derivadas de CD4, combinaciones de vacunas, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), PEP-6409, Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, adenovirus-5 recombinante de ADN multiclade (rAd5), Pennvax-G, VRC-HIV MAB060-00-AB, AVX-101, vacuna Tat Oyi, AVX-201, HIVLAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, vacunas adyuvadas poli-ICLC, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), AGS-004, gp140[delta]V2.TV1 + MF-59, vacuna de rVSVIN VIH-1 gag, vacuna SeV-Gag, AT-20, DNK-4, Ad35-GRIN/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, Vichrepol, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, ThV-01, TUTI-16, VGX-3300, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env Clade C + Ad4-mGag), EN41-UGR7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, TL-01, SAV-001, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYMV201, MVA-CMDR y ADN-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505);
- (16) Anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "tipo anticuerpo" (como DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, Derivados de Fab), incluyendo BMS-936559, TMB-360 y los dirigidos contra el VIH gp120 o gp41 seleccionado del grupo que consiste de bavituximab, UB-421, C2F5, C2G12, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 3-BNC-117, KD-247, PGT145, PGT121, MDX010 (ipilimumab), VRC01, A32, 7B2, 10E8 y VRC07;
- (17) Agentes de reversión de la latencia seleccionados del grupo que consiste de inhibidores de histona desacetilasa, como romidepsina, vorinostat, panobinostat; Inhibidores de proteasoma como Velcade; activadores de la proteína quinasa C (PKC), como indolactama, prostratina, ingenol B y DAG-lactonas, ionomicina, GSK-343, PMA, SAHA, inhibidores de BRD4, IL-15, JQ1, disulfiram y anfotericina B;
- (18) inhibidores de la nucleocápside p7 del VIH (NCp7) seleccionados del grupo que consiste de azodicarbonamida;
- (19) Inhibidores de la maduración del VIH seleccionados del grupo que consiste de BMS-955176 y GSK-2838232;
- (20) Inhibidores de PI3K seleccionados del grupo que consiste de idelalisib, AZD-8186, buparlisib, CLR-457, pictilisib, neratinib, rigosertib, rigosertib sódico, EN-3342, TGR-1202, alpelisib, duvelisib, UCB-5857, taseslisib, XL-765, gedatolisib, VS-5584, copanlisib, CAI orotato, perifosina, RG-7666, GSK-2636771, DS-7423, panulisib, GSK-2269557, GSK-2126458, CUDC-907, PQR-309, INCB-040093, pilaralisib, BAY-1082439, mesilato de puquitinib, SAR-245409, AMG-319, RP-6530, ZSTK-474, MLN-1117, SF-1126, RV-1729, sonolisib, LY-3023414, SAR-260301 y CLR-1401;
- (21) los compuestos divulgados en la WO 2004/096286 (Gilead Sciences), WO 2006/110157 (Gilead Sciences), WO 2006/015261 (Gilead Sciences), WO 2013/006738 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (University of Pennsylvania), US20140221380 (Japan Tobacco), US20140221378 (Japan Tobacco), WO 2013/006792 (Pharma Resources), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/091096A1 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO2012/003497 (Gilead Sciences), WO2014/100323 (Gilead Sciences), WO2012/145728 (Gilead Sciences), WO2013/159064 (Gilead Sciences) y la WO 2012/003498 (Gilead Sciences); y
- (22) otros fármacos para tratar el VIH seleccionados del grupo que consiste de TR-452, MK-8591, REP 9, CYT-107, alisporivir, NOV-205, IND-02, metenkefalin, PGN-007, Acemannan, Gamimune, SCY-635, Prolastina, ácido 1,5- dicafeoilquinico, BIT-225, RPI-MN, VSSP, Hiviral, IMO-3100, SB-728-T, RPI-MN, VIR-576, HGTV-43, MK-1376, rHIV7-shl-TAR-CCR5RZ, terapia génica MazF, BlockAide y PA-1050040 (PA-040).
- En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con tres agentes terapéuticos adicionales. En realizaciones adicionales, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con cuatro agentes terapéuticos adicionales. El uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser diferentes agentes terapéuticos seleccionados de la misma clase de agentes terapéuticos, y/o pueden seleccionarse de diferentes clases de agentes terapéuticos. En una realización específica, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH y un inhibidor no de nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH. En otra realización específica, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, y un compuesto inhibidor de la proteasa del VIH. En una realización adicional, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, un inhibidor no de nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH y un compuesto

inhibidor de la proteasa del VIH. En una realización adicional, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, un inhibidor no de nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH y un potenciador farmacocinético. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con por lo menos un inhibidor de nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, un inhibidor de la integrasa y un potenciador farmacocinético. En otra realización, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos inhibidores de nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH.

En una realización particular, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de raltegravir, Truvada® (tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina, TDF+FTC), maraviroc, enfuvirtida, Epzicom® (Livexa®, abacavir sulfato + lamivudina, ABC + 3TC), Trizivir® (abacavir sulfato+zidovudina+lamivudina, ABC+AZT+3TC), adefovir, adivovir, dipivoxil, Stribild® (elvitegravir+cobicistat+tenofovir disoproxil fumarato +emtricitabina), rilpivirina, clorhidrato de rilpivirina, Complera® (Eviplera®, rilpivirina+tenofovir disoproxil fumarato +emtricitabina), Cobicistat, Atripla® (efavirenz+tenofovir disoproxil fumarato +emtricitabina), atazanavir, atazanavir sulfato, dolutegravir, elvitegravir, Aluvia® (Kaletra®, lopinavir+ritonavir), ritonavir, emtricitabina, atazanavir_sulfato + ritonavir, darunavir, lamivudina, Prolastina fosamprenavir, fosamprenavir calcio efavirenz, Combivir® (zidovudina+lamivudina, AZT+3TC), etravirina, nelfinavir, nelfinavir mesilato, interferon, didanosina, stavudina, indinavir, indinavir sulfato, tenofovir + lamivudina, zidovudina, nevirapina, saquinavir, saquinavir mesilato, aldesleucina, zalcitabina, tipranavir, amprenavir, delavirdina, delavirdina mesilato, Radha-108 (Receptol), Hlviral, lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato, efavirenz + lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato, phosphazid, lamivudina + nevirapina + zidovudina, abacavir, abacavir sulfato, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida y tenofovir alafenamida hemifumarato.

En una realización particular, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con abacavir sulfato, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida hemifumarato.

En una realización particular, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida, o tenofovir alafenamida hemifumarato.

En una realización particular, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste de: abacavir sulfato, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida y tenofovir alafenamida hemifumarato y un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste de emtricitabina y lamivudina.

En una realización particular, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste de: tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida y tenofovir alafenamida hemifumarato y un segundo agente terapéutico adicional, en donde el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina.

En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 5-30 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 5-10; 5-15; 5-20; 5-25; 25-30; 20-30; 15-30; o 10-30 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 10 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 25 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. Un compuesto como se divulga en la presente (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I)) puede combinarse con los agentes divulgados en la presente en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 10 mg a 500 mg de compuesto), lo mismo que si cada combinación de dosificación se enumerase específica e individualmente.

En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 200-400 mg de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, o tenofovir disoproxil y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 200-250; 200-300; 200-350; 250-350; 250-400; 350-400; 300-400; o 250-400 mg de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, o tenofovir disoproxil y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o una sal

5 farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato o tenofovir disoproxil y 200 mg de emtricitabina. Un compuesto como se divulga en la presente (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I)) puede combinarse con los agentes divulgados en la presente en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 10 mg a 500 mg del compuesto) lo mismo que si cada combinación de dosificación se enumerase específica e individualmente.

10 En ciertas realizaciones, cuando un compuesto divulgado en la presente se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales como se ha descrito anteriormente, los componentes de la composición se administran como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación puede administrarse en dos o más administraciones.

15 En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales en una forma de dosificación unitaria para su administración simultánea a un paciente, por ejemplo, como una forma de dosificación sólida para administración oral.

20 En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente se administra con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La co-administración de un compuesto divulgado en la presente con uno o más agentes terapéuticos adicionales se refiere generalmente a la administración simultánea o secuencial de un compuesto divulgado en la presente y uno o más agentes terapéuticos adicionales, de tal manera que las cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto divulgado en la presente y uno o más agentes terapéuticos adicionales estén ambos presentes en el cuerpo del paciente.

25 La co-administración incluye la administración de dosis unitarias de los compuestos divulgados en la presente antes o después de la administración de dosis unitarias de uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, la administración del compuesto divulgado en la presente al de segundos, minutos u horas de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se administra primero una dosis unitaria de un compuesto divulgado en la presente, seguida al de segundos o minutos por la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Alternativamente, en otras realizaciones, se administra primero una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguida de la administración de una dosis unitaria de un compuesto divulgado en la presente al de segundos o minutos. En algunas realizaciones, se administra primero una dosis unitaria de un compuesto divulgado en la presente, seguida, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), de la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, se administra primero una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguida, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), de la administración de una dosis unitaria de un compuesto divulgado en la presente.

40 En ciertas realizaciones, se proporcionan compuestos para su uso en un método para tratar o prevenir una infección por VIH en un humano que tiene o en riesgo de tener la infección, que comprende administrar al humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o de uno a tres) agentes terapéuticos adicionales. En una realización, se proporcionan compuestos para su uso en un método para tratar una infección por VIH en un humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, que comprende administrar al humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o de uno a tres) agentes terapéuticos adicionales.

50 En una realización, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o de uno a tres) agentes terapéuticos adicionales, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

55 En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos para su uso en un método para tratar una infección por VIH, que comprende administrar a un paciente con necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales que son adecuados para tratar una infección por VIH.

60 En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con tres agentes terapéuticos adicionales. En realizaciones adicionales, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con cuatro agentes terapéuticos adicionales. El uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales

65

pueden ser agentes terapéuticos diferentes seleccionados de la misma clase de agentes terapéuticos, y/o pueden seleccionarse de clases diferentes de agentes terapéuticos.

Administración de Terapia de Combinación de VIH

5 En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente se administra con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La co-administración de un compuesto divulgado en la presente con uno o más agentes terapéuticos adicionales se refiere generalmente a la administración simultánea o secuencial de un compuesto divulgado en la presente y uno o más agentes terapéuticos adicionales, de tal manera que las cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto divulgado en la presente y el uno o más agentes terapéuticos adicionales estén ambos presentes en el cuerpo del paciente. Cuando se administra secuencialmente, la combinación puede administrarse en dos o más administraciones.

15 La co-administración incluye la administración de dosis unitarias de los compuestos divulgados en la presente antes o después de la administración de dosis unitarias de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, el compuesto divulgado en la presente puede administrarse al de segundos, minutos u horas después de la administración del uno o más agentes terapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, se administra primero una dosis unitaria de un compuesto divulgado en la presente, seguida al de segundos o minutos de la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Alternativamente, se administra primero una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguida de la administración de una dosis unitaria de un compuesto divulgado en la presente al de segundos o minutos. En otras realizaciones, se administra primero una dosis unitaria de un compuesto divulgado en la presente, seguida, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), de la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones más, se administra primero una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguida, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), de la administración de una dosis unitaria de un compuesto divulgado en la presente.

25 En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales en una forma de dosificación unitaria para su administración simultánea a un paciente, por ejemplo, como una forma de dosificación sólida para administración oral.

30 En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) se formula como un comprimido, que puede contener opcionalmente uno o más compuestos útiles para tratar el VIH. En ciertas realizaciones, el comprimido puede contener otro ingrediente activo para tratar el VIH, como inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no de nucleósidos o no de nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio catalítico (o alostérico) del VIH, potenciadores farmacocinéticos y combinaciones de los mismos.

35 En ciertas realizaciones, tales comprimidos son adecuados para la dosificación una vez al día.

Terapia de Combinación de VIH

40 En las realizaciones anteriores, el agente terapéutico adicional puede ser un agente anti-VIH. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste de fármacos de combinación para el VIH, otros fármacos para tratar el VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, inhibidores de la entrada del VIH, inhibidores de la maduración del VIH, agentes de reversión de la latencia, compuestos dirigidos a la cápside del VIH, terapias basadas en el sistema inmune, inhibidores de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "tipo anticuerpos", inhibidores de la proteína de la matriz del VIH p17, antagonistas de la IL-13,

45 moduladores de la peptidil-prolil cis-trans isomerasa A, inhibidores de la proteína disulfuro isomerasa, antagonistas del receptor C5a del complemento, inhibidores de ADN metiltransferasa, moduladores del gen VIH vif, antagonistas de la dimerización de Vif, inhibidores del factor de infectividad viral de VIH-1, inhibidores de la proteína TAT, moduladores de Nef de VIH-1, moduladores de la tirosina quinasa Hck, inhibidores de la quinasa 3 de linaje mixto (MLK-3), inhibidores del corte y empalme de VIH-1, inhibidores de la proteína Rev, antagonistas de la integrina, inhibidores de la nucleoproteína, moduladores del factor de corte y empalme, moduladores de la proteína 1 que contiene el dominio COMM, inhibidores de la ribonucleasa H del VIH, moduladores de retrociclina, inhibidores de CDK-9, inhibidores de no integrina 1 de agarre a ICAM-3 dendríticos, inhibidores de la proteína GAG del VIH, inhibidores de la proteína POL del VIH, moduladores del factor H del complemento, inhibidores de la ubiquitina ligasa, inhibidores de la desoxicitidina quinasa, inhibidores de la quinasa dependiente de la ciclina, estimulantes de proproteína convertasa PC9, inhibidores de helicasa DDX3X del ARN dependiente de ATP, inhibidores del complejo de cebado de la transcriptasa inversa, inhibidores de G6PD y NADH-oxidasa, potenciadores farmacocinéticos, terapia génica para el VIH, vacunas contra el VIH y combinaciones de los mismos.

Fármacos de Combinación contra el VIH

Los ejemplos de fármacos de combinación incluyen ATRIPLA® (efavirenz, tenofovir disoproxil fumarato, y emtricitabina); COMPLERA® (EVIPLERA®; rilpivirina, tenofovir disoproxil fumarato, y emtricitabina); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, tenofovir disoproxil fumarato, y emtricitabina); TRUVADA® (tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina; TDF+FTC); darunavir, tenofovir alafenamida hemifumarato, emtricitabina, y cobicistat; efavirenz, lamivudina, y tenofovir disoproxil fumarato; lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato; tenofovir y lamivudina; tenofovir alafenamida y emtricitabina; tenofovir alafenamida, emtricitabina, y rilpivirina; tenofovir alafenamida hemifumarato y emtricitabina; tenofovir alafenamida hemifumarato, emtricitabina, y rilpivirina; tenofovir alafenamida hemifumarato, emtricitabina, cobicistat, y elvitegravir; COMBIVIR® (zidovudina y lamivudina; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; abacavir sulfato y lamivudina; ABC+3TC); KALETRA® (ALUVIA®; lopinavir y ritonavir); TRIUMEQ® (dolutegravir, abacavir, y lamivudina); TRIZIVIR® (abacavir sulfato, zidovudina, y lamivudina; ABC+AZT+3TC); atazanavir y cobicistat; atazanavir sulfato y cobicistat; atazanavir sulfato y ritonavir; darunavir y cobicistat; dolutegravir y rilpivirina; dolutegravir y clorhidrato de rilpivirina; dolutegravir, abacavir sulfato, y lamivudina; lamivudina, nevirapina, y zidovudina; raltegravir y lamivudina; doravirina, lamivudina, y tenofovir disoproxil fumarato; doravirina, lamivudina, y tenofovir disoproxil; lopinavir, ritonavir, zidovudina y lamivudina; Vacc-4x y romidepsin; y APH-0812.

Otros Fármacos contra el VIH

Los ejemplos de otros fármacos para tratar el VIH incluyen acemannan, alisporivir, BanLec, deferiprona, Gamimune, metenkefalin, naltrexona, Prolastina, REP 9, RPI-MN, VSSP, H1viral, SB-728-T, ácido 1,5-dicafeoilquinico, rHIV7-shI-TAR-CCR5RZ, terapia génica AAV-eCD4-Ig, terapia génica MazF, BlockAide, ABX-464, AG-1105, BIT-225, CYT-107, HGTV-43, HS-10234, IMO-3100, IND-02, MK-1376, MK-8507, MK-8591, NOV-205, PA-1050040 (PA-040), PGC-007, SCY-635, TR-452, TEV-90110, TEV-90112, TEV-90111, TEV-90113, RN-18, Immuglo, y VIR-576.

Inhibidores de la Proteasa del VIH

Los ejemplos de inhibidores de la proteasa del VIH incluyen amprenavir, atazanavir, brecanavir, darunavir, fosamprenavir, fosamprenavir calcio, indinavir, indinavir sulfato, lopinavir, nelfinavir, nelfinavir mesilato, ritonavir, saquinavir, saquinavir mesilato, tipranavir, DG-17, TMB-657 (PPL-100), T-169, y TMC-310911.

Inhibidores de la Transcriptasa Inversa del VIH

Los ejemplos de inhibidores no de nucleósidos o no de nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH incluyen dapivirina, delavirdina, delavirdina mesilato, doravirina, efavirenz, etravirina, lentinan, nevirapina, rilpivirina, AIC-292, KM-023 y VM-1500.

Los ejemplos de inhibidores de nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa de VIH incluyen adefovir, adefovir dipivoxil, emtricitabina, tenofovir, tenofovir alafenamida, tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, VIDEX® y VIDEX EC® (didanosina, ddl), abacavir, abacavir sulfato, alovedina, apricitabina, censavudina, didanosina, elvucitabina, festinavir, fosalvudina tidoxil, fozivudina tidoxil, lamivudina, phosphazid, stavudina, zalcitabina, zidovudina, y KP-1461.

Inhibidores de la Integrasa del VIH

Los ejemplos de inhibidores de la integrasa del VIH incluyen elvitegravir, curcumina, derivados de la curcumina, ácido chicórico, derivados del ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados del ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, fenetil éster del ácido cafeico, derivados de fenetil éster del ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, raltegravir, dolutegravir, JTK-351 y cabotegravir.

Los ejemplos de inhibidores de la integrasa de sitios no catalíticos, o alostéricos, del VIH (NCINI) incluyen CX-05045, CX-05168, T-169 y CX-14442.

Inhibidores de Entrada del VIH

Los ejemplos de inhibidores de la entrada del VIH (fusión) incluyen cenicriviroc, inhibidores de CCR5, inhibidores de gp41, inhibidores de unión a CD4, inhibidores de gp120 e inhibidores de CXCR4.

Los ejemplos de inhibidores de CCR5 incluyen aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, cenicriviroc, PRO-140, adaptavir (RAP-101), nifeviroc (TD-0232), TD-0680 y vMIP (Haimipu).

Los ejemplos de inhibidores de gp41 incluyen albuvirtida, enfuvirtida y sifuvirtida.

Los ejemplos de inhibidores de unión a CD4 incluyen ibalizumab.

5 Los ejemplos de inhibidores de gp120 incluyen Radha-108 (receptol) y BMS-663068

Los ejemplos de inhibidores de CXCR4 incluyen plerixafor y vMIP (Haimipu).

Inhibidores de la Maduración del VIH

10 Los ejemplos de inhibidores de la maduración del VIH incluyen BMS-955176 y GSK-2838232.

Agentes de Reversión de la Latencia

15 Los ejemplos de agentes de reversión de la latencia incluyen inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), inhibidores del proteasoma como velcade, activadores de la proteína quinasa C (PKC), inhibidores de BET-bromodominio 4 (BRD4), ionomicina, PMA, SAHA (ácido suberanilohidroxámico o suberoil, y ácido hidroxámico), IL-15, JQ1, disulfiram, anfotericina B, y GSK-343.

20 Los ejemplos de inhibidores de HDAC incluyen romidepsina, vorinostat y panobinostat.

Los ejemplos de activadores de PKC incluyen indolactama, prostratina, ingenol B y DAG-lactonas.

Inhibidores de la Cápside

25 Los ejemplos de inhibidores de la cápside incluyen inhibidores de la polimerización de la cápside o compuestos disruptores de la cápside, inhibidores de la nucleocápside p7 del VIH (NCp7) como azodicarbonamida e inhibidores de la proteína de la cápside p24 del VIH.

30 *Terapias Basadas en el Sistema Inmune*

Los ejemplos de terapias basadas en el sistema inmune incluyen moduladores de receptores tipo toll como tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, tlr10, tlr11, tlr12, y tlr13; moduladores de la proteína 1 de la muerte celular programada (Pd-1); moduladores de muerte programada-ligando 1 (Pd-L1); agonistas de IL-15; DermaVir; interleucina-7; plaquenil (hidroxicloroquina); proleucina (aldesleucina, IL-2); interferon alfa; interferón alfa-2b; interferón alfa-n3; interferón alfa pegilado; interferón gamma; hidroxurea; micofenolato mofetilo (MPA) y su derivado éster micofenolato mofetilo (MMF); ribavirina; polímero polietilenimina (PEI); gepon; rintatolimod; IL-12; WF-10; VGV-1; MOR-22; BMS-936559; GS-9620; e IR-103.

40 *Inhibidores de la Fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)*

Los ejemplos de los inhibidores de PI3K incluyen idelalisib, alpelisib, buparlisib, CAI orotate, copanlisib, duvelisib, gedatolisib, neratinib, panulisib, perifosina, pictilisib, pilaralisib, puquitinib mesilato, rigosertib, rigosertib sodio, sonolisib, taselisib, AMG-319, AZD-8186, BAY-1082439, CLR-1401, CLR-457, CUDC-907, DS-7423, EN-3342, GSK-2126458, GSK-2269577, GSK-2636771, INCB-040093, LY-3023414, MLN-1117, PQR-309, RG-7666, RP-6530, RV-1729, SAR-245409, SAR-260301, SF-1126, TGR-1202, UCB-5857, VS-5584, XL-765, y ZSTK-474.

Anticuerpos contra el VIH, Anticuerpos Biespecíficos y Proteínas Terapéuticas "Similares a Anticuerpos"

50 Los ejemplos de anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos" incluyen DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, derivados de Fab, BMS-936559, TMB-360 y aquellos dirigidos contra gp120 o gp41 del VIH.

55 Los ejemplos de los que se dirigen a gp120 o gp41 del VIH incluyen bavituximab, UB-421, C2F5, C2G12, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 3-BNC-117, PGT145, PGT121, MDX010 (ipilimumab), VRC01, A32, 7B2, 10E8, VRC-07-523, MGD-014 y VRC07.

Potenciadores Farmacocinéticos

60 Los ejemplos de potenciadores farmacocinéticos incluyen cobicistat y ritonavir.

Agentes Terapéuticos Adicionales

65 Los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen los compuestos divulgados en la WO 2004/096286 (Gilead Sciences), WO 2006/015261 (Gilead Sciences), WO 2006/110157 (Gilead Sciences), WO

2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2012/003498 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2013/006738 (Gilead Sciences), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2014/100323 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (University of Pennsylvania), US 2014/0221378 (Japan Tobacco), US 2014/0221380 (Japan Tobacco), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/006792 (Pharma Resources), US 20140221356 (Gilead Sciences); WO 2013/091096 (Boehringer Ingelheim); y la US 20100143301 (Gilead Sciences).

Vacunas contra el VIH

10 Los ejemplos de vacunas contra el VIH incluyen vacunas peptídicas, vacunas de proteínas de subunidades recombinantes, vacunas de vector vivo, vacunas de ADN, vacunas peptídicas derivadas de CD4, combinaciones de vacunas, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAXB/E (gp120) (RV144), vacuna subtipo C del VIH-1 de gp120 monomérica, Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, adenovirus-5 de ADN recombinante multiclase (rAd5), Pennvax-G, Pennvax-GP, VRC-HIV MAB060-00-AB, 15 vacuna del VIH-TriMix-mRNA, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, vacunas adyuvadas poli-CLIC, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), gp140[delta]V2.TV1+MF-59, vacuna gag de rVSVIN VIH-1, vacuna SeV-Gag, AT-20, DNK-4, ad35-Grin/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NYVACHIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env Clade C+Ad4-mGag), EN41-UGR7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVACMDR, DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505), MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, rcAD26.MOS1.HIV-Env, vacuna de Ad26.Mod.HIV, AGS-004, AVX-101, AVX-201, PEP-6409, SAV-001, ThV-01, TL-01, TUTI-16, VGX-3300, IHV-001, y vacunas de partículas tipo virus, como vacuna de pseudovirión.

Terapia de Combinación de VIH

25 En una realización particular, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de ATRIPLA® (efavirenz, tenofovir disoproxil fumarato, y emtricitabina); COMPLERA® (EVIPLERA®; rilpivirina, tenofovir disoproxil fumarato, y emtricitabina); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, tenofovir disoproxil fumarato, y emtricitabina); TRUVADA® (tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina; TDF +FTC); adefovir; adefovir dipivoxil; cobicistat; emtricitabina; tenofovir; tenofovir disoproxil; tenofovir disoproxil fumarato; tenofovir alafenamida; tenofovir alafenamida hemifumarato; TRIUMEQ® (dolutegravir, abacavir, y lamivudina); dolutegravir, abacavir sulfato, y lamivudina; raltegravir; raltegravir y lamivudina; maraviroc; enfuvirtide; ALUVIA® (KALETRA®; lopinavir y ritonavir); COMBIVIR® (zidovudina y lamivudina; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; abacavir sulfato y lamivudina; ABC+3TC); 35 TRIZIVIR® (abacavir sulfato, zidovudina, y lamivudina; ABC+AZT+3TC); rilpivirina; clorhidrato de rilpivirina; atazanavir sulfato y cobicistat; atazanavir y cobicistat; darunavir y cobicistat; atazanavir; atazanavir sulfato; dolutegravir; elvitegravir; ritonavir; atazanavir sulfato y ritonavir; darunavir; lamivudina; prolastian; fosamprenavir; fosamprenavir calcio efavirenz; etravirina; nelfinavir; nelfinavir mesilato; interferon; didanosina; stavudina; indinavir; indinavir sulfato; tenofovir y lamivudina; zidovudina; nevirapina; saquinavir; saquinavir mesilato; aldesleucina; 40 zalcitabina; tipranavir; amprenavir; delavirdina; delavirdina mesilato; Radha-108 (receptol); Hlviral; lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato; efavirenz, lamivudina, y tenofovir disoproxil fumarato; phosphazid; lamivudina, nevirapina, y zidovudina; abacavir; y abacavir sulfato.

45 En una realización específica, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH y un inhibidor no de nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH. En otra realización específica, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, y un compuesto inhibidor de la proteasa del VIH. En una realización adicional, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, un inhibidor de nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH y un potenciador farmacocinético. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con por lo menos un inhibidor de nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, un inhibidor de la integrasa, y un potenciador farmacocinético. En otra realización, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos inhibidores de nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH.

En una realización particular, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con abacavir sulfato, tenofovir, tenopovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, tenofovir alafenamida, o tenofovir alafenamida.

60 En una realización particular, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida, o tenofovir alafenamida hemifumarato.

65 En una realización particular, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste de abacavir sulfato, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida, y tenofovir alafenamida hemifumarato y un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste de emtricitabina y lamivudina.

5 En una realización particular, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste de tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida, y tenofovir alafenamida hemifumarato, y un segundo agente terapéutico adicional, en donde el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina.

10 Un compuesto como se divulga en la presente (por ejemplo, cualquier compuesto de Fórmula (I)) puede combinarse con uno o más agentes terapéuticos adicionales en cualquier cantidad de dosificación del compuesto de Fórmula (I) (por ejemplo, de 50 mg a 1000 mg de compuesto).

15 En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 5-30 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 5-10, 5-15, 5-20, 5-25, 25-30, 20-30, 15-30, o 10
20 30 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 10 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, o tenofovir alafenamida, y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 25 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. Un compuesto como se divulga en la presente (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I)) puede combinarse con los agentes proporcionados en la presente en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 50 mg a 500 mg de compuesto) lo mismo que si cada combinación de dosificación se hubiese enumerado específica e individualmente.

30 En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 200-400 mg de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, o tenofovir disoproxil, y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 200-250, 200-300, 200-350, 250-350, 250-400, 350-400, 300-400 o 250 400 mg de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, o tenofovir disoproxil, y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, o tenofovir disoproxil, y 200 mg de emtricitabina. Un compuesto como se divulga en la presente (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I)) puede combinarse con los agentes proporcionados en la presente en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 50 mg a 500 mg de compuesto) lo mismo que si cada combinación de dosificación se hubiese enumerado específica e individualmente

45 En una realización, se proporcionan kits que comprenden un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o de uno a tres) agentes terapéuticos adicionales.

Kits y Artículos de Fabricación.

50 La presente divulgación se refiere a un kit que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El kit puede comprender además instrucciones de uso, por ejemplo, para usar en la inhibición de una transcriptasa inversa del VIH, como para usar en el tratamiento de una infección por VIH o SIDA o como una herramienta de investigación. Las instrucciones de uso son generalmente instrucciones escritas, aunque también son aceptables medios de almacenamiento electrónico (por ejemplo, un disquete magnético o un disco óptico) que contienen instrucciones.

55 La presente divulgación también se refiere a un kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes que comprenden un compuesto de cualquiera de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Opcionalmente asociado con tal recipiente(s) puede haber un aviso en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, tal aviso refleja la aprobación de la agencia para la fabricación, uso o venta para administración humana. Cada componente (si hay más de un componente) puede empaquetarse en recipientes separados o algunos componentes pueden combinarse en un recipiente donde se permite la reactividad cruzada y la vida útil. Los kits pueden estar en formas de dosificación unitaria, paquetes a granel (por ejemplo, paquetes de dosis múltiples) o dosis de subunidades. Los kits también pueden incluir múltiples dosis unitarias de los compuestos e instrucciones de uso y pueden empaquetarse en
60 cantidades suficientes para su almacenamiento y uso en farmacias (por ejemplo, farmacias de hospitales y
65

farmacias de compuestos).

5 También se divulgan artículos de fabricación que comprenden una dosis unitaria de un compuesto de cualquiera de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en un envase adecuado para su uso en los métodos descritos en la presente. Los envases adecuados son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, viales, recipientes, ampollas, botellas, frascos, envases flexibles y similares. Un artículo de fabricación puede además esterilizarse y/o sellarse.

10 La presente divulgación también está dirigida a procesos y productos intermedios útiles para preparar los compuestos objeto o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 Se encuentran disponibles muchas referencias generales que proporcionan esquemas químicos sintéticos comúnmente conocidos y condiciones útiles para sintetizar los compuestos divulgados (ver, por ejemplo, Smith, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 7ª edición, Wiley-Interscience, 2013).

20 Los compuestos como se describen en la presente pueden purificarse por cualquiera de los medios conocidos en la técnica, incluyendo medios cromatográficos, como cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), cromatografía preparativa de capa fina, cromatografía flash en columna y cromatografía de intercambio iónico. Puede usarse cualquier fase estacionaria adecuada, incluyendo las fases normal e inversa, así como resinas iónicas. Lo más típicamente, los compuestos divulgados se purifican mediante cromatografía de gel de sílice y/o alúmina. Ver, por ejemplo, Introduction to Modern Liquid Chromatography, 2ª ed., ed. L. R. Snyder y J. J. Kirkland, John Wiley and Sons, 1979; y Thin Layer Chromatography, E. Stahl (ed.), Springer-Verlag, Nueva York, 1969.

25 Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos en cuestión, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas de interés. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales como se describe en trabajos estándar, como T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," 4ª ed., Wiley, Nueva York 2006. Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior conveniente usando métodos conocidos de la técnica.

30 Se describirán ahora las entidades químicas ejemplares útiles en los métodos de las realizaciones en referencia a esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general en la presente y los ejemplos específicos que siguen. Los expertos en la técnica reconocerán que, para obtener los diversos compuestos de la presente, los materiales de partida pueden seleccionarse adecuadamente de tal manera que los sustituyentes finalmente deseados se lleven a cabo a través del esquema de reacción con o sin protección, como sea apropiado, para producir el producto deseado. Alternativamente, puede ser necesario o deseable emplear, en lugar del sustituyente finalmente deseado, un grupo adecuado que pueda llevarse a cabo a través del esquema de reacción y reemplazarse como sea apropiado con el sustituyente deseado. Además, un experto en la técnica reconocerá que las transformaciones mostradas en los esquemas siguientes pueden realizarse en cualquier orden que sea compatible con la funcionalidad de los grupos colgantes particulares. Cada una de las reacciones representadas en los esquemas generales se realiza preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 0° C a la temperatura de reflujo del solvente orgánico usado. A menos que se especifique lo contrario, las variables son las definidas anteriormente en referencia a la fórmula (I).

45 Las síntesis representativas de los compuestos de la presente divulgación se describen en los esquemas siguientes, y los ejemplos particulares que siguen.

Las realizaciones también se dirigen a procesos e intermedios útiles para preparar los compuestos en cuestión o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

50 Hay disponibles muchas referencias generales que proporcionan esquemas y condiciones de síntesis química comúnmente conocidos, útiles para sintetizar los compuestos divulgados (ver, por ejemplo, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 7ª edición, Wiley-Interscience, 2013). Angew. Chem. En t. Ed. 2014, 53, 2-21, proporciona una revisión del intercambio de fluoruro de azufre (VI), que también puede ser útil en los esquemas sintéticos.

55 Los compuestos como se describen en la presente pueden purificarse por cualquiera de los medios conocidos en la técnica, incluyendo medios cromatográficos, como cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), cromatografía preparativa de capa fina, cromatografía flash en columna y cromatografía de intercambio iónico. Puede usar cualquier fase estacionaria adecuada, incluyendo las fases normal e inversa, así como resinas iónicas. Lo más típicamente, los compuestos divulgados se purifican mediante cromatografía de gel de sílice y/o alúmina. Ver, por ejemplo, g., Introduction to Modern Liquid Chromatography, 2ª ed., ed. L. R. Snyder y J. J. Kirkland, John Wiley and Sons, 1979; y Thin Layer Chromatography, E. Stahl (ed.), Springer-Verlag, Nueva York, 1969.

65 Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos en cuestión, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas de interés. Esto se

puede lograr por medio de grupos protectores convencionales como se describe en trabajos estándar, como T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," 4^a ed., Wiley, Nueva York 2006 . Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior conveniente usando métodos conocidos de la técnica.

5 Se describirán ahora las entidades químicas ejemplares útiles en los métodos de las realizaciones en referencia a esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general en la presente y los ejemplos específicos que siguen. Los expertos reconocerán que, para obtener los diversos compuestos en la presente, los materiales de partida pueden seleccionarse adecuadamente de tal manera que los sustituyentes finalmente deseados se lleven a cabo a través del esquema de reacción con o sin protección, según sea apropiado, para producir el producto deseado. Alternativamente, puede ser necesario o deseable emplear, en lugar del sustituyente finalmente deseado, un grupo adecuado que pueda llevarse a cabo a través del esquema de reacción y reemplazarse como sea apropiado con el sustituyente deseado. Además, un experto en la técnica reconocerá que las transformaciones mostradas en los esquemas siguientes pueden realizarse en cualquier orden que sea compatible con la funcionalidad de los grupos colgantes particulares. Cada una de las reacciones representadas en los esquemas generales puede realizarse a una temperatura de aproximadamente 0° C a la temperatura de reflujo del solvente orgánico usado. A menos que se especifique lo contrario, las variables son las definidas anteriormente en referencia a la fórmula (I).

20 Las síntesis representativas de los compuestos de la presente divulgación se describen en los esquemas siguientes, y los ejemplos particulares que siguen.

El esquema 1 muestra una síntesis representativa de los compuestos de las realizaciones. La metodología es compatible con una amplia variedad de funcionalidades.

25

Esquema 1

30

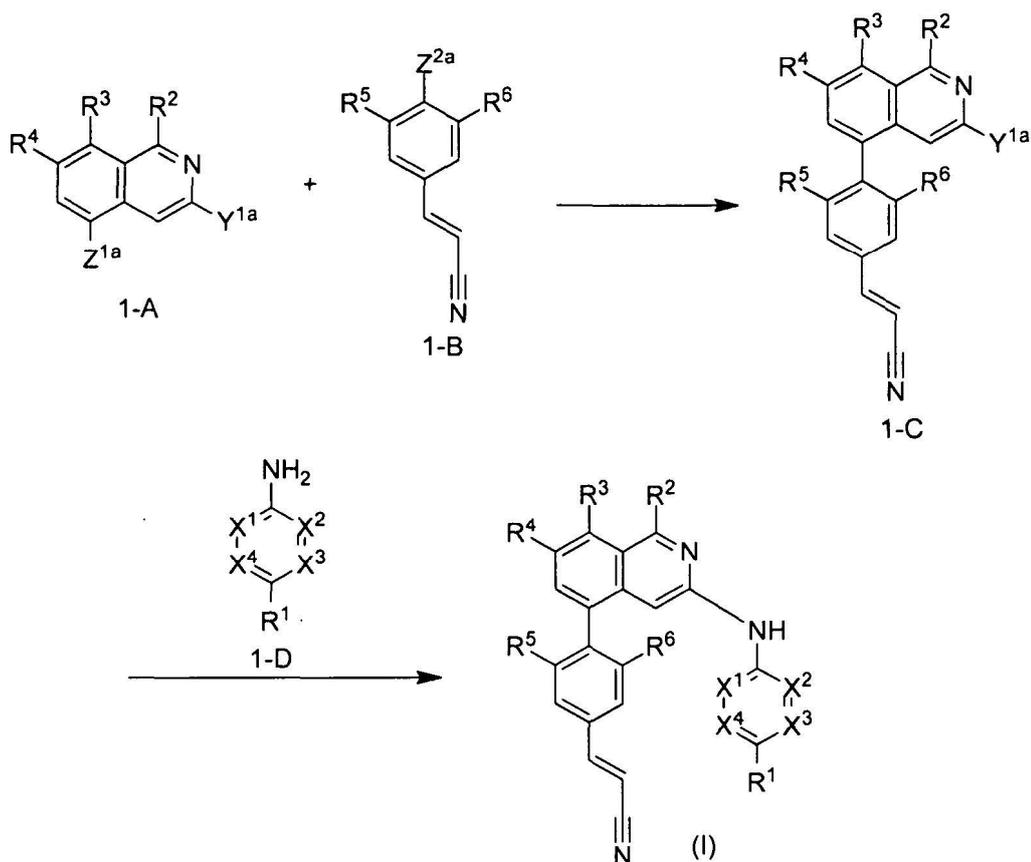
35

40

45

50

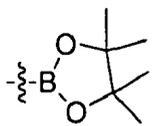
55



60 En el Esquema 1, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, X¹, X², X³ y X⁴ son como se definen en la presente. También en el Esquema 1, como se trata a continuación, Y^{1a}, Z^{1a} y Z^{2a} son fracciones precursoras para formar los enlaces y fracciones apropiados en la fórmula (I). Los materiales de partida pueden obtenerse de fuentes comerciales o mediante procedimientos sintéticos bien establecidos. La síntesis de la fórmula 1-B se trata a continuación en el Esquema 2.

65

Con referencia al Esquema 1, tiene lugar una reacción de acoplamiento entre las fórmulas 1-A y 1-B para producir la fórmula 1-C. En ciertos casos, puede usarse una reacción catalizada por paladio entre un haluro de arilo y un compuesto de organoboro (por ejemplo, reacción de acoplamiento de Suzuki). Con una reacción de acoplamiento de Suzuki, Z^{1a} en la fórmula 1-A puede ser un haluro, como yodo o bromo y Z^{2a} en la fórmula 1-B puede ser un ácido borónico o éster de ácido borónico. En ciertos casos, Z^{2a} es



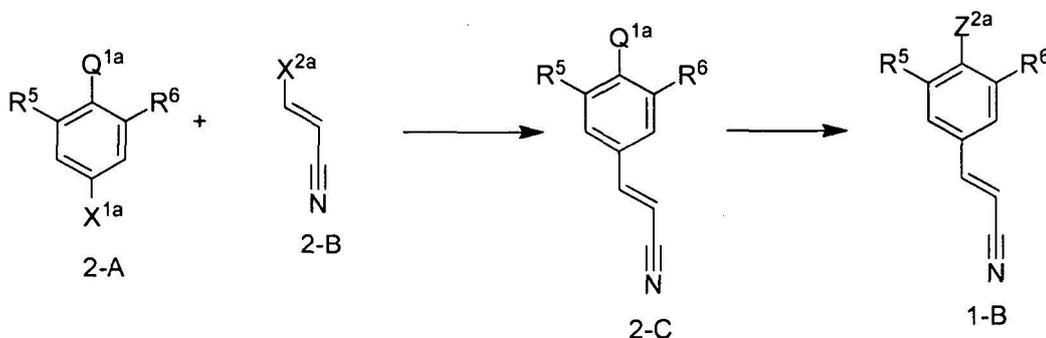
En ciertos casos, el paso de acoplamiento incluye un catalizador de paladio, como dicloruro de 1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno paladio o dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio.

Continuando en referencia al Esquema 1, como una reacción de acoplamiento alternativa entre las fórmulas 1-A y 1-B, puede usarse una reacción catalizada por paladio entre un compuesto de organoestaño y un haluro de arilo (por ejemplo, reacción de acoplamiento de Stille) para producir un compuesto de fórmula (I). Con la reacción de Stille, Z^{1a} en la fórmula 1-A puede ser una fracción de organoestaño ($-\text{SnR}_4$, donde R es un grupo alquilo) y Z^{2a} en la fórmula 1-B puede ser un haluro, como yodo o bromo. En ciertos casos, el paso de acoplamiento incluye un catalizador de paladio, como bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio(0).

Continuando en referencia al Esquema 1, tiene lugar una reacción de acoplamiento entre la fórmula 1-C y 1-D para producir un compuesto de fórmula (I). El grupo amino de fórmula 1-D reacciona con la fórmula 1-C para desplazar Y^{1a} , que es un grupo saliente, como halógeno, triflato, mesilato y tosilato. En ciertos casos, Y^{1a} es halógeno, como yodo, bromo o cloro. En ciertos casos, el paso de acoplamiento incluye un catalizador de paladio, como acetato de paladio (II) en una combinación con (9,9-dimetil-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina).

El esquema 2 muestra una síntesis representativa de la fórmula 1-B. La metodología es compatible con una amplia variedad de funcionalidades.

Esquema 2



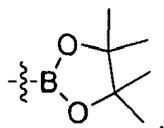
En el Esquema 2, R^5 y R^6 son como se definen en la presente. También en el Esquema 2, como se trata a continuación, Q^{1a} , X^{1a} y X^{2a} son fracciones precursoras para formar los enlaces y fracciones apropiados en la fórmula 1-B. Los materiales de partida pueden obtenerse de fuentes comerciales o mediante procedimientos sintéticos bien establecidos.

En el Esquema 2, tiene lugar una reacción de acoplamiento entre la fórmula 2-A y 2-B para producir la fórmula 2-C. En ciertos casos, puede usarse una reacción catalizada por paladio entre un haluro de arilo y un compuesto de alqueno (por ejemplo, reacción de acoplamiento de Heck). Con una reacción de acoplamiento de Heck, X^{1a} en la fórmula 2-A puede ser un haluro, como yodo o bromo y X^{2a} en la fórmula 2-B puede ser hidrógeno. La reacción de acoplamiento de Heck puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador de paladio, como acetato de paladio (II) en una combinación con tri(o-tolil)fosfina.

Continuando en referencia al Esquema 2, Q^{1a} en la fórmula 2-A y 2-C es una fracción precursora de un ácido borónico en la fórmula 1-B, en donde Z^{2a} es un ácido borónico o éster de ácido borónico. Tiene lugar una reacción de borilación de fórmula 2-C para producir un compuesto de fórmula 1-B. En ciertos casos, puede usarse una reacción de acoplamiento cruzado de 4,4,4',4', 5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) con un haluro de arilo (por ejemplo, reacción de borilación de Miyaura). Con una reacción de borilación de Miyaura, Q^{1a} en la fórmula 2-C puede ser un haluro, como yodo o bromo. En ciertos casos, la Fórmula 2-C puede reaccionar con

4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) para proporcionar la fórmula 1-B, en la que Z^{2a} es

5



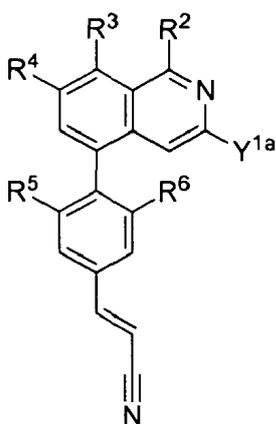
10

En ciertos casos, el paso de borilación incluye un catalizador de paladio, como acetato de paladio (II) en una combinación con dicrohexil(2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina. Pueden usarse otras reacciones de borilación.

15

Por consiguiente, y como se describe con más detalle en la presente, la presente divulgación se refiere a un proceso para preparar un compuesto de la presente divulgación, el proceso implica: hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

20



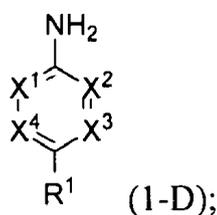
25

30

(1-C)

con un compuesto de fórmula:

35

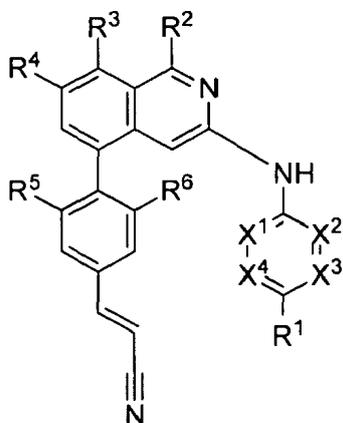


40

(1-D);

produciendo de este modo un compuesto de fórmula

45



50

55

60

(I),

en el que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, X¹, X², X³, X⁴ e Y^{1a} son como se definen en la presente.

65

En ciertos casos, los procesos anteriores implican además el paso de formar una sal de un compuesto de la

presente divulgación. Las realizaciones están dirigidas a otros procesos descritos en la presente; y al producto preparado por cualquiera de los procesos descritos en la presente.

5 Excepto que se indique lo contrario, los métodos y técnicas de la presente divulgación se realizan generalmente de acuerdo con métodos convencionales bien conocidos en la técnica y como se describe en varias referencias generales y más específicas que se citan y tratan a lo largo de la presente especificación. Ver, por ejemplo, Loudon, *Organic Chemistry*, 5ª edición, Nueva York: Oxford University Press, 2009; March's *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 7ª edición, Wiley-Interscience, 2013.

10 LISTA DE ABREVIATURAS Y ACRONIMOS

Abreviatura-Significado

15	Ac - Acetilo B ₂ pin ₂ - 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) bs - Singlete amplio °C - Grado Celsius d - Doblete DCM - Diclorometano
20	dd - Doblete de doblete DIPEA - <i>N,N</i> -diisopropiletilamina DMF - <i>N,N</i> -dimetilformamida DMSO - Dimetilsulfóxido
25	dppf - 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno dtbpf - 1,1'-Bis(di- <i>tert</i> -butilfosfino)ferroceno EC ₅₀ - Concentración efectiva máxima media. Equiv/eq - Equivalentes Et - Etilo EtOH - Etanol
30	g - Gramos HPLC - Cromatografía líquida de alto rendimiento. hrs/h - Horas Hz - Hercio <i>J</i> - Constante de acoplamiento
35	LCMS - Cromatografía líquida-espectrometría de masas M - Molar m - Multiplete m/z - proporción masa-carga M+ - Pico másico
40	Me - Metilo mg - Miligramo MHz - Megahercio min - Minuto ml - Mililitro
45	mM - Milimolar mm - Milímetro mmol - Milimol mol - Mol MS - Espectrometría de masas
50	MW - Microondas nM - Nanomolar NMP - <i>N</i> -Metil-2-pirrolidona NMR - Resonancia magnética nuclear P(oTol) ₃ - Tri(<i>o</i> -tolil)fosfina
55	q - Cuarteto quant - Cuantitativo R _f - Factor de retención RT/r _t /r.t. - Temperatura ambiente s - Singlete
60	sat. - Saturado SPhos - Diciclohexil(2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina t - Triplete TFA - Ácido trifluoroacético TMS - Trimetilsililo
65	Tr/tr - Tiempo de retención

UV - Ultravioleta
 p. - Peso
 Xantphos - (9,9-Dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina)
 δ - Cambio químico
 μl - Microlitro
 μM - Micromolar
 μmol - Micromol

Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos y no se pretende que limiten esta divulgación de ninguna manera. A menos que se indique lo contrario, la HPLC preparativa se realizó en un sistema de HPLC Gilson, usando una columna semipreparativa C18 Phenomenex Gemini de 21,2 x 250 mm 10 micrones y una fase móvil de acetonitrilo/agua con ácido trifluoroacético al 0,1% a un caudal de 20 ml/min.

Los nombres químicos para ciertos compuestos se generaron usando el software ChemBioDraw 12.0.

Los siguientes métodos se usaron para la purificación y caracterización de ciertos compuestos descritos en los siguientes Ejemplos.

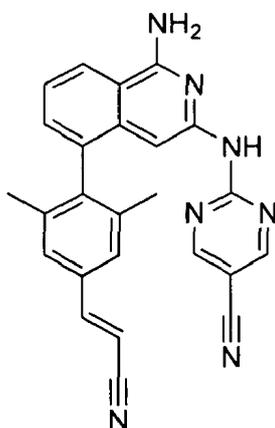
Método de LCMS 1: columna Gemini 5u C18 110Å, de 5 micrones de 50 x 4,60 mm; Acetonitrilo con ácido acético al 0,1%, agua con ácido acético al 0,1%; Gradiente: 0 min-3,5 min 5-100% ACN; caudal 2 ml/min.

Método de LCMS 2 : columna Kinetex 2,6μ C18 100A, 50 x 3,00 mm; Acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%, Agua con ácido fórmico al 0,1%; Gradiente: 0 min-1,5 min 2-100% ACN, 1,5 min-2,8 min 100% ACN, 2,8 min-2,85 min 100% -2% ACN, 2,85 min-3 min 2% ACN; caudal de 1,8 ml/min.

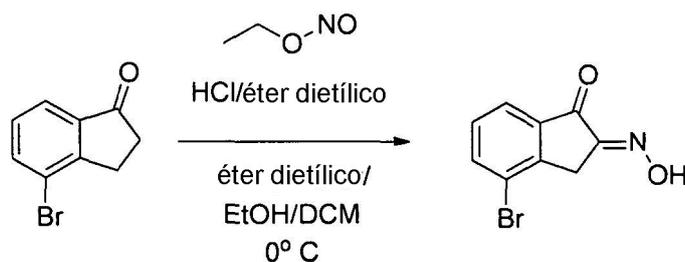
Método de LCMS 3: columna Kinetex 2,6μ C18 100A, 50 x 3,00 mm; Acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%, Agua con ácido fórmico al 0,1%; Gradiente: 0 min-1,4 min 2-100% ACN, 1,4 min-1,8 min 100% ACN, 1,8 min-1,85 min 100%-2% ACN, 1,85 min-2 min 2% ACN; caudal de 1,8 ml/min.

EJEMPLO 1

(E)-2-((1-Amino-5-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)isoquinolin-3-il)amino)pirimidina-5-carbonitrilo
Compuesto 1



Paso 1: Síntesis de 4-bromo-2-(hidroxiimino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (Compuesto 1a)

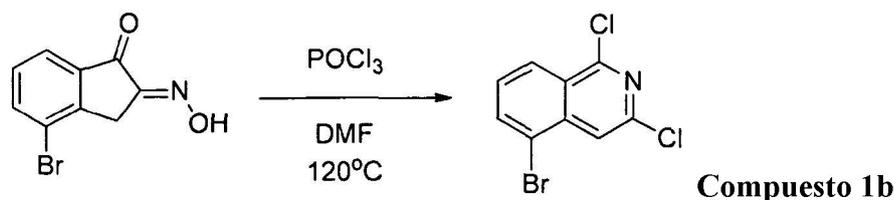


Compuesto 1a

Se disolvió 4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (10 g, 47,4 mmol, Ark Pharm, Inc. - AK-31085) en una mezcla de éter dietílico (120 ml), etanol (50 ml) y diclorometano (20 ml). La mezcla de la reacción se enfrió a 0° C y

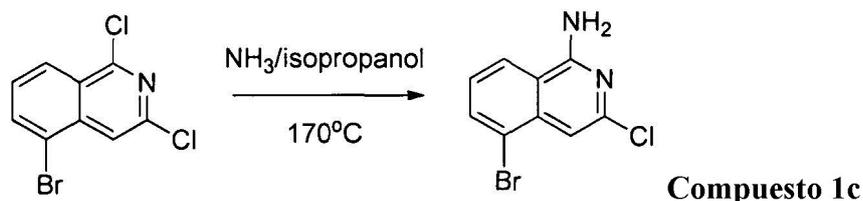
se añadió HCl 1 M en éter dietílico (24 ml, 24 mmol) seguido de la adición lenta de solución de nitrito de etilo al 15% en etanol (60 ml, 104 mmol) en la mezcla de la reacción a 0° C durante 1 hora. La mezcla de la reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 3 horas y luego se concentró a presión reducida. Se añadió éter dietílico (50 ml) y la mezcla se enfrió a 0° C. El producto sólido se separó por filtración y se lavó dos veces con éter dietílico (2 x 20 ml) para producir el compuesto **1a**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.83 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.22 (m, 1H), 3.67 (s, 2H). LCMS (*m/z*) 238.0 [M-H], Tr = 2.10 min (método de LCMS 1).

Paso 2: Síntesis de 5-bromo-1,3-dicloroisoquinolina (compuesto **1b**)



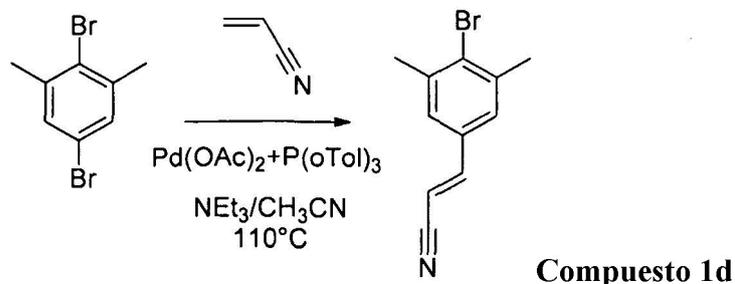
El compuesto **1a** (4,8 g, 20 mmol) se disolvió en cloruro de fosforilo (60 ml). Se añadió *N,N*-dimetilformamida (0,5 ml) y la mezcla de la reacción se calentó en un recipiente sellado a 120° C durante 30 minutos. La mezcla de la reacción se enfrió y se vertió en hielo triturado y se agitó vigorosamente durante 10 minutos. Esta mezcla se trató en un baño sónico durante 5 minutos. El compuesto sólido se filtró y se lavó con agua (1 l) y luego cinco veces (5 x 50 ml) con una mezcla de agua/acetona/metanol (1/1/1) para proporcionar el compuesto del título **1b**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.06 - 7.99 (m, 2H), 7.56 - 7.48 (m, 1H). LCMS (*m/z*) sin señal MS, Tr = 2.95 min (método de LCMS 1).

Paso 3: Síntesis de 5-bromo-3-cloroisoquinolin-1-amina (compuesto **1c**)



El compuesto **1b** (554 mg, 2,0 mmol) se recogió en una solución de amoníaco 2M en isopropanol (4 ml, 8 mmol) en un recipiente de microondas sellado. La reacción se calentó a 170° C por microondas durante 2 horas. La mezcla de la reacción se enfrió y se diluyó con agua y diclorometano. La capa orgánica se separó y se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró a través de una capa de 2 cm de gel de sílice (que se lavó con metanol al 5% en diclorometano). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida y el residuo bruto se trató con hexano en un baño sónico durante 2 minutos. El producto sólido se filtró para proporcionar el compuesto del título **1c**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.60 (bs, 2H), 7.43 - 7.34 (m, 1H), 7.00 (s, 1H). LCMS (*m/z*) 257.2 [M+H], Tr = 2.48 min (método de LCMS 1).

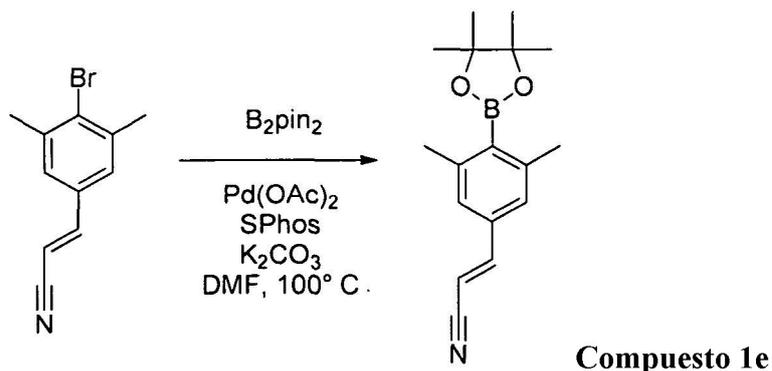
Paso 4: Síntesis de (*E*)-3-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo (compuesto **1d**)



A una solución de 2,5-dibromo-1,3-dimetilbenceno (2640 mg, 10 mmol, Oakwood Products, Inc. - 018507) en acetonitrilo anhidro (25 ml) se le añadió acetato de paladio (II) (112 mg, 0,5 mmol), acrilonitrilo (531 mg, 10 mmol), tri(*o*-tolil)fosfina (131 mg, 0,5 mmol) y trietilamina (4 ml, 30 mmol), luego la mezcla se purgó con argón y se calentó a 110° C durante 2 horas. La mezcla de la reacción se filtró a través de Celite y la almohadilla del filtro se lavó con tetrahidrofurano (10 ml). El filtrado se evaporó y luego se volvió a disolver con acetato de etilo (50 ml). La

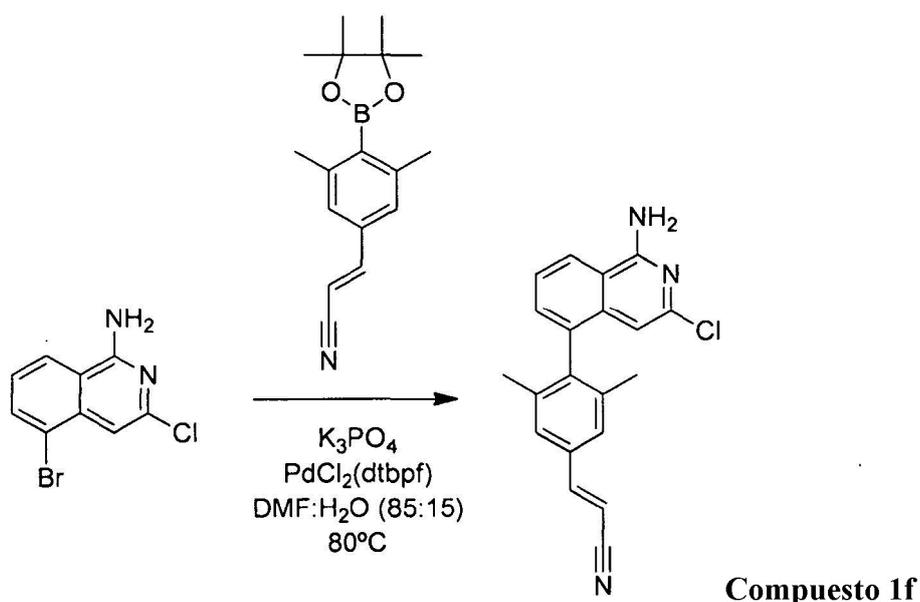
solución se lavó con agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (50 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo bruto. Este se sometió a cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato del 0-20% etilo en *iso*-hexanos) para proporcionar el producto bruto que se trató en baño sónico con hexano (10 ml) durante 10 minutos. El producto precipitó de la solución y se recogió por filtración. Los sólidos se lavaron con hexano frío para proporcionar el compuesto **1d**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 5.84 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 2.42 (s, 6H). LCMS (*m/z*) sin señal MS, Tr = 2.78 min (método de LCMS 1).

Paso 5: Síntesis de (*E*)-3-(3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acrilonitrilo (compuesto **1e)**



Una mezcla del compuesto **1d** (391 mg, 1,66 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-Bi-(1,3,2-dioxaborolano) (630 mg, 2,48 mmol), carbonato de potasio (687 mg, 5 mmol), acetato de paladio (II) (19 mg, 0,08 mmol) y dicitclohexilo (2',6'-dimetoxi- [1,1'-bifenilo]-2-il)fosfina (SPhos, 85 mg, 0,21 mmol) en DMF seco (20 ml) se purgó con argón y se calentó a 100° C durante 1 hora. La mezcla de la reacción se filtró a través de Celite y la almohadilla de filtro se lavó con tetrahidrofurano (10 ml). El filtrado se evaporó y luego se volvió a disolver con acetato de etilo (50 ml). La solución se lavó con agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (50 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo bruto que se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente del 0-20% de acetato de etilo en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto **1g**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 5.84 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 2.39 (s, 6H), 1.37 (s, 12H). LCMS (*m/z*) 284.3 [M+H], Tr = 2.85 min (método de LCMS 1).

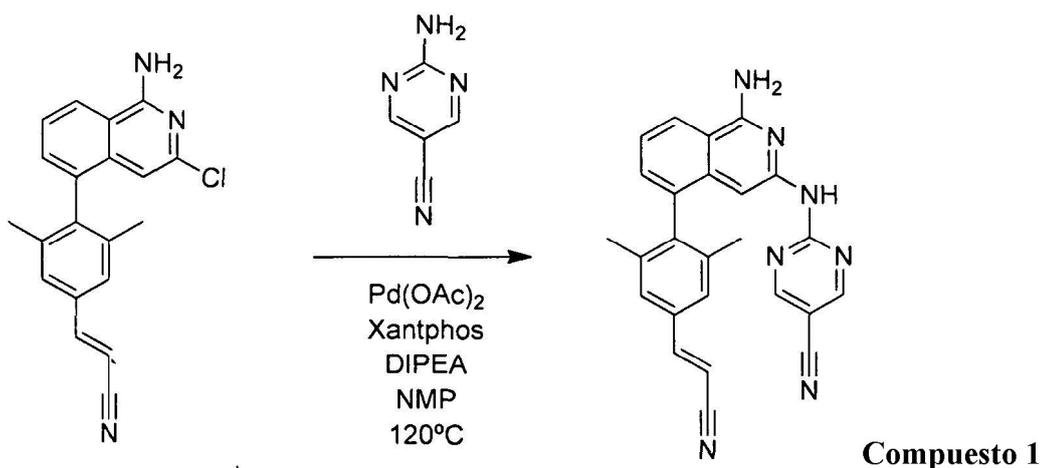
Paso 6: síntesis de (*E*)-3-(4-(1-amino-3-cloroisquinolin-5-il)-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo (compuesto **1f)**



Se disolvieron compuesto **1c** (200 mg, 0,78 mmol), compuesto **1e** (286 mg, 1,01 mmol), fosfato de potasio tribásico (247 mg, 1,17 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno paladio (51 mg, 0,08 mmol) en

mezcla de *N,N*-Dimetilformamida:agua (85:15, 40 ml) bajo argón. La reacción se calentó a 80° C durante 30 minutos. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se añadieron 0,5 equivalentes en volumen de hexano y esta mezcla se filtró a través de una capa de gel de sílice de 2 cm que se lavó con acetato de etilo adicional. Los orgánicos combinados se concentraron a presión reducida y el residuo se trató con éter dietílico en un baño sónico. El producto sólido se separó por filtración y se lavó dos veces con éter dietílico y una vez con hexano para proporcionar el compuesto del título **1f**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.48 (bs, 2H), 7.41 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 1.85 (s, 6H). LCMS (*m/z*) 334.2 [M+H], Tr = 2.64 min (método de LCMS1).

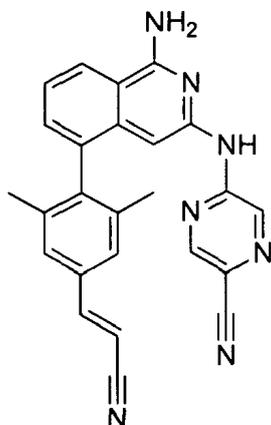
Paso 7: síntesis de (*E*)-2-((1-amino-5-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)isoquinolin-3-il)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (compuesto 1)



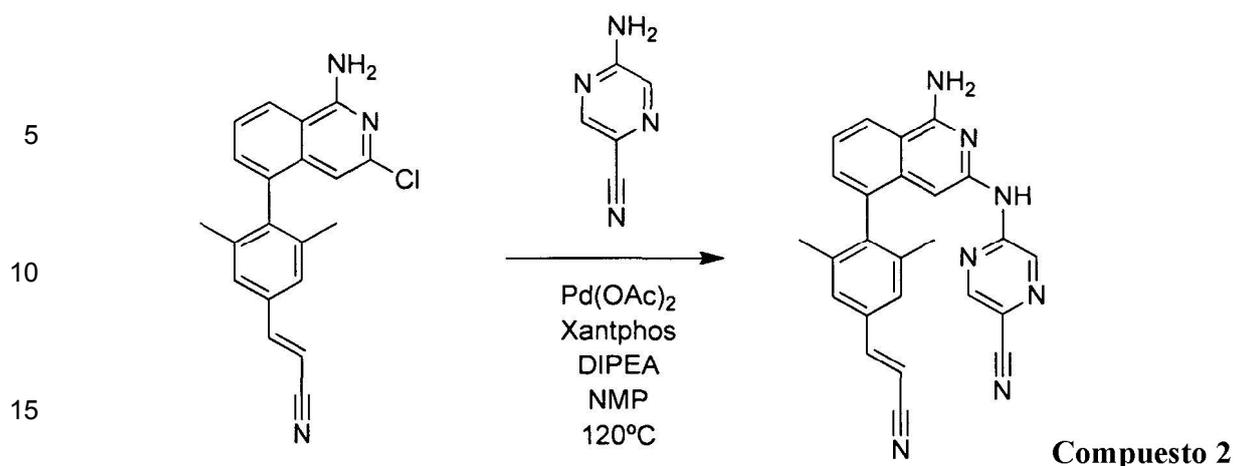
Se combinaron compuesto 1f (200 mg, 0,60 mmol), 2-aminopirimidina-5-carbonitrilo (720 mg, 6,0 mmol, Ark Pharm Inc., AK - 17302), *N,N*-diisopropiletilamina (835 µl, 4,78 mmol), (9,9-dimetil-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (35 mg, 0,06 mmol) y acetato de paladio (II) (13 mg, 0,06 mmol) bajo atmósfera de argón en *N*-metil-2-pirrolidona (1 ml). La reacción se calentó a 120° C en un recipiente sellado durante 4 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía de fase inversa (acetonitrilo al 20-60% en agua con ácido trifluoroacético al 0,1%) para proporcionar la sal de TFA del compuesto 1. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8.87 (s, 2H), 8.40 (dt, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.76 - 7.49 (m, 3H), 7.48 (s, 2H), 6.29 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 1.97 (s, 6H). LCMS (*m/z*) 418.3 [M+H], Tr = 1.40 min (método de LCMS 2).

EJEMPLO 2

(*E*)-5-((1-Amino-5-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)isoquinolin-3-il)amino)pirazina-2-carbonitrilo- Compuesto 2



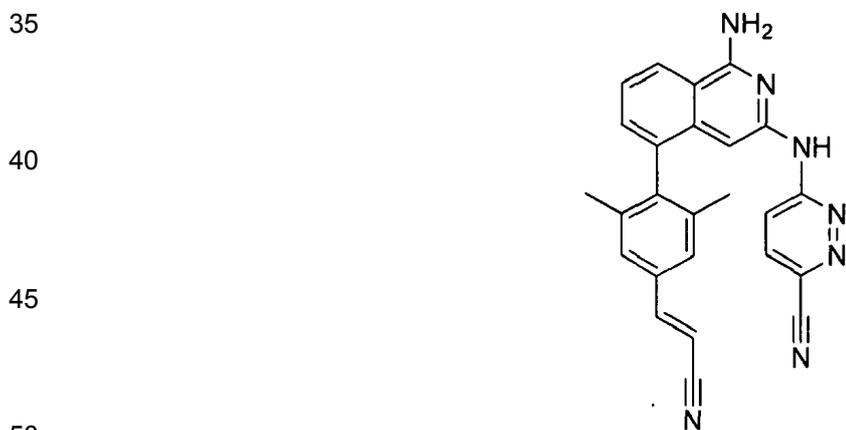
Síntesis de (*E*)-5-((1-amino-5-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)isoquinolin-3-il)amino)pirazina-2-carbonitrilo (compuesto 2)



20 Se combinaron compuesto 1f (200 mg, 0,60 mmol), 5-aminopirazina-2-carbonitrilo (163 mg, 1,36 mmol, Ark
Pharm Inc., AK - 21935), *N,N*-diisopropiletilamina (835 μ l, 4,78 mmol), (9,9-dimetil-9*H*-xanteno-4,5-
diil)bis(difenilfosfina) (35 mg, 0,06 mmol) y acetato de paladio (II) (13 mg, 0,06 mmol) bajo atmósfera de argón en *N*-
metil-2-pirrolidona (1 ml). La reacción se calentó a 120° C en un recipiente sellado durante 4 horas. La mezcla de la
25 reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía de fase inversa (acetonitrilo al 20-60% en
agua con ácido trifluoroacético al 0,1%) para proporcionar la sal de TFA del compuesto 2. ¹H NMR (400 MHz,
Methanol-*d*₄) δ 8.55 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.36 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.73 - 7.54 (m, 3H),
7.48 (s, 2H), 6.30 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 1.97 (s, 6H). LCMS (m/z) 418.3 [M+H], Tr = 1.57 min (método
de LCMS 3).

30 EJEMPLO 3

(*E*)-6-((1-Amino-5-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)isoquinolin-3-il)amino)piridazina-3-carbonitrilo- Compuesto 3

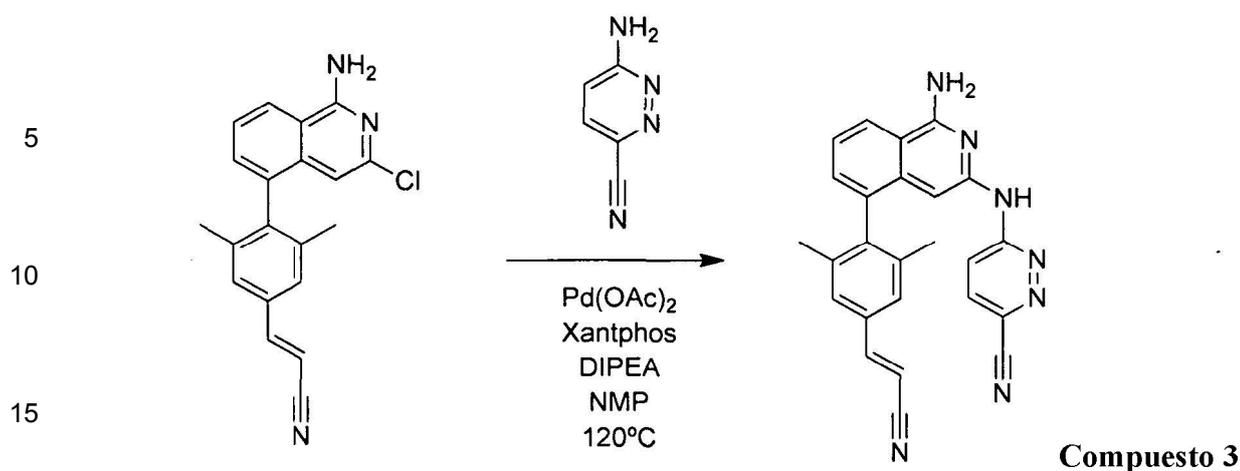


Síntesis de (*E*)-6-((1-amino-5-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)isoquinolin-3-il)amino)piridazina-3-carbonitrilo (compuesto 3)

55

60

65

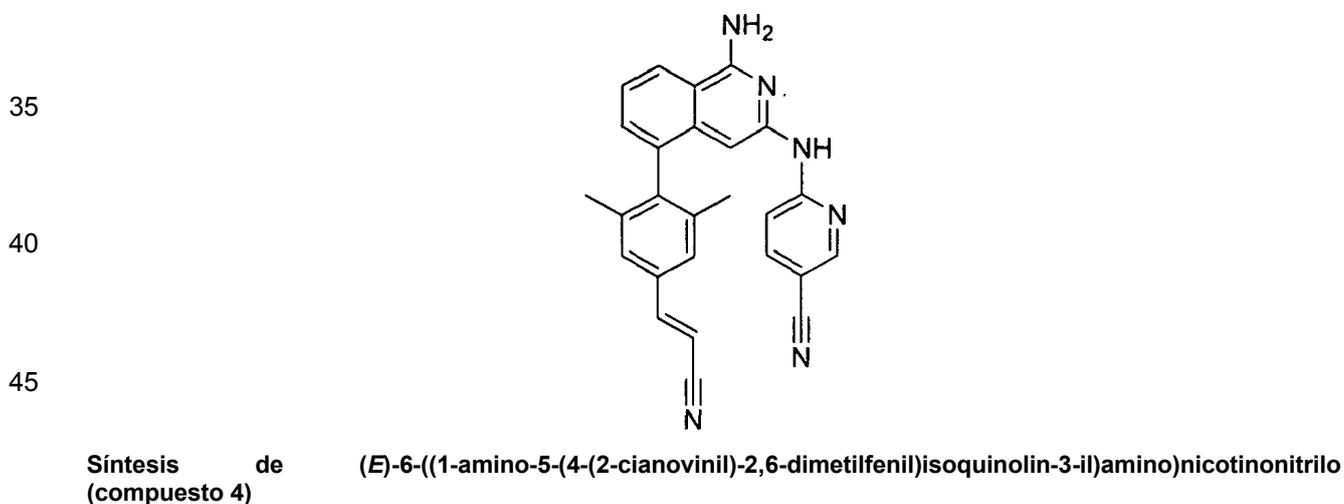


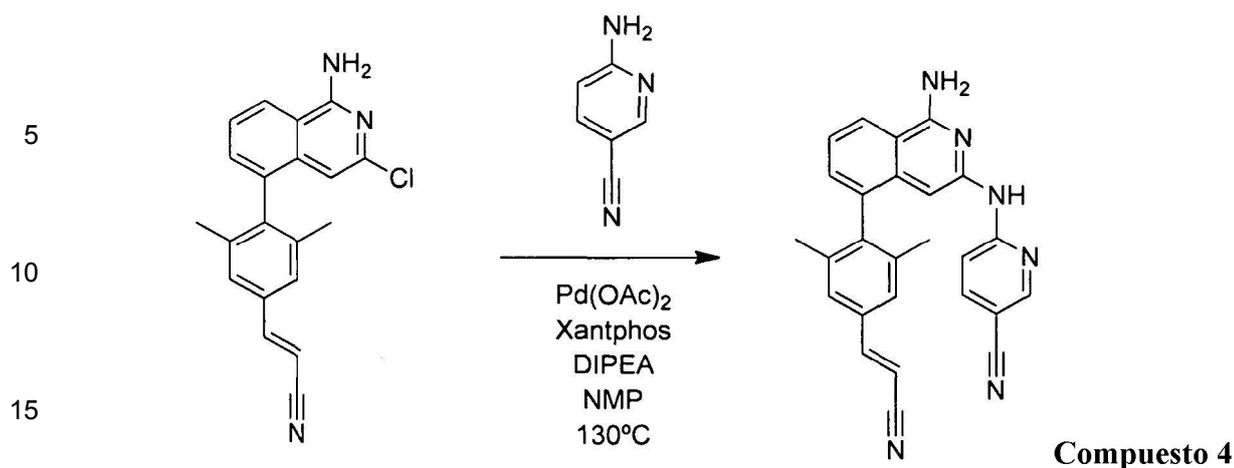
20 Se combinaron compuesto 1f (200 mg, 0,60 mmol), 6-aminopiridazina-3-carbonitrilo (163 mg, 1,36 mmol, Matrix Scientific, 112287), *N,N*-diisopropiletilamina (835 μ l, 4,78 mmol), (9,9-dimetil-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis (difenilfosfina) (35 mg, 0,06 mmol) y acetato de paladio (II) (13 mg, 0,06 mmol) bajo argón en *N*-metil-2-pirrolidona (1 ml). La reacción se calentó a 120° C en un recipiente sellado durante 4 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía de fase inversa (acetonitrilo al 20-60% en agua con ácido trifluoroacético al 0,1%) para proporcionar la sal de TFA del compuesto **3**. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.45 - 8.31 (m, 1H), 7.94 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.81 - 7.43 (m, 5H), 7.24 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 1.97 (s, 6H). LCMS (*m/z*) 418.3 [M+H], Tr = 1.41 min (método de LCMS).

25

EJEMPLO 4

30 **(*E*)-6-((1-Amino-5-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)isoquinolin-3-il)amino)nicotinonitrilo- Compuesto 4**





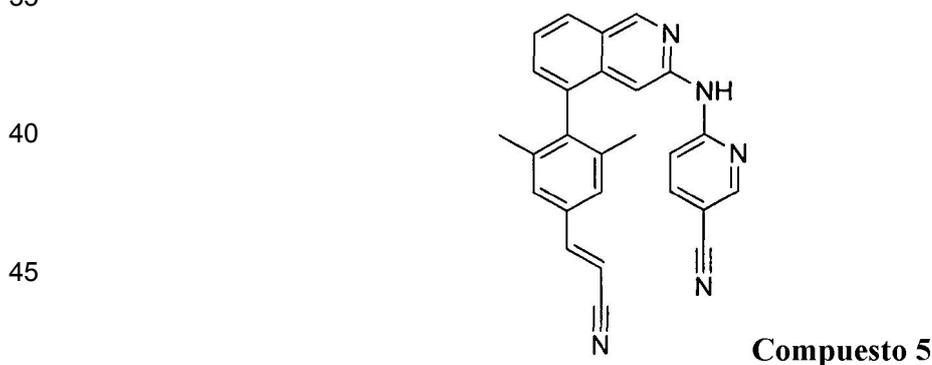
20 Se combinaron compuesto 1f (200 mg, 0,60 mmol), 6-aminonicotinonitrilo (214 mg, 1,80 mmol, Ark Pharm Inc., AK - 32349), *N,N*-diisopropiletilamina (835 μ l, 4,78 mmol), (9,9-dimetil-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (35 mg, 0,06 mmol) y acetato de paladio (II) (13 mg, 0,06 mmol) bajo argón en *N*-metil-2-pirrolidona (10 ml). La reacción se calentó a 130° C en un recipiente sellado durante 3 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se añadieron 0,05 equivalentes en volumen de hexano y esta mezcla se filtró a través de una capa de 2 cm de gel de sílice que se lavó con acetato de etilo adicional. Los compuestos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (acetonitrilo al 10-80% en agua con ácido trifluoroacético al 0,1%) para proporcionar la sal de TFA del compuesto 4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.53 (s, 1H), 8.39 - 8.29 (m, 1H), 8.11 - 7.97 (m, 1H), 7.68 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 7.62 - 7.32 (m, 5H), 6.52 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 1.90 (s, 6H). LCMS (*m/z*) 417.3 [M+H], Tr = 2.21 min (método de LCMS 1).

25

30

EJEMPLO 5

35 **(*E*)-6-((5-(4-(2-Cianovinil)-2,6-dimetilfenil)isoquinolin-3-il)amino)nicotinonitrilo- Compuesto 5**

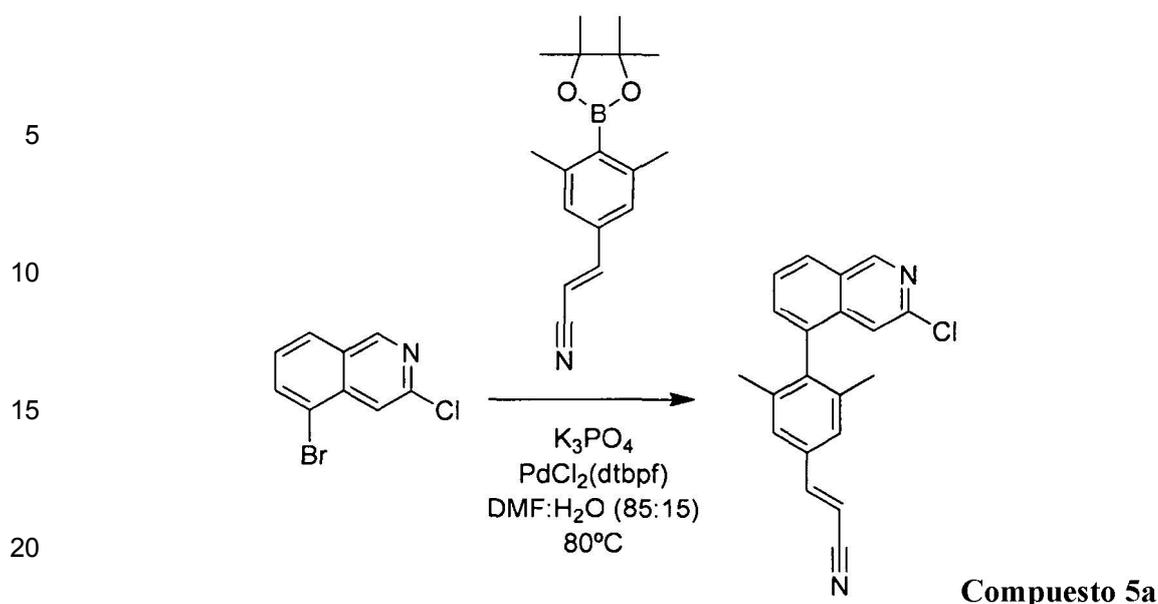


50 **Paso 1: Síntesis de (*E*)-3-(4-(3-cloroisoquinolin-5-il)-3,5-dimetilfenil)acritonitrilo (compuesto 5a)**

55

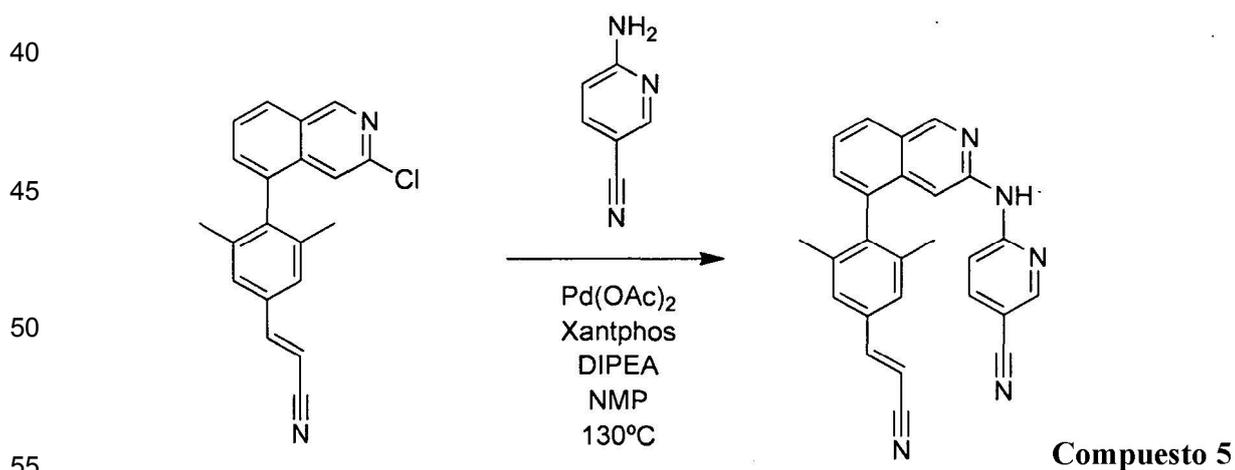
60

65



25 Se disolvieron 5-bromo-3-cloroisoquinolina (500 mg, 2,06 mmol; SynQuest Laboratories; N° 3H32-D-Z7),
 compuesto le (759 mg, 2,68 mmol), fosfato de potasio tribásico (656 mg, 3,09 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(di-*terc*-
 30 butilfosfino)ferroceno paladio (134 mg, 0,21 mmol) en una mezcla de dimetilformamida:agua (85:15, 40 ml) bajo
 argón. La reacción se calentó a 80° C durante 30 minutos. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura
 ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó dos veces con salmuera, se
 35 secó sobre sulfato de magnesio, se agregaron 0,5 equivalentes en volumen de hexano y esta mezcla se filtró a
 través de una capa de 2 cm de gel de sílice que se lavó con acetato de etilo adicional. Los orgánicos combinados se
 concentraron a presión reducida y el residuo se trató con hexano en un baño sónico. El producto sólido se retiró por
 filtración y se lavó dos veces con hexano para proporcionar el compuesto del título **5a**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-
*d*6) δ 9.34 (s, 1H), 8.31 - 8.17 (m, 1H), 7.84 (dd, *J* = 8.2, 7.1 Hz, 1H), 7.74 - 7.60 (m, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.00 (s, 1H),
 6.53 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 1.84 (s, 6H). LCMS (*m/z*) 319.2 [M+H], Tr = 2.83 min (método de LCMS 1).

Paso 2: Síntesis de (E)-6-((5-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)isoquinolin-3-il)amino)nicotinonitrilo (compuesto 5)



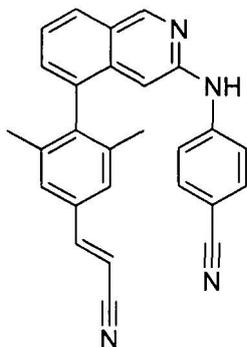
60 Se combinaron compuesto 5a (400 mg, 1,26 mmol), 6-aminonicotinonitrilo (448 mg, 3,76 mmol, Ark Pharm
 Inc., AK - 32349), *N,N*-diisopropiletilamina (1,73 ml, 10 mmol), (9,9-dimetil-9*H*-xanteno-4,5-dil)bis(difenilfosfina) (73
 mg, 0,13 mmol) y acetato de paladio (II) (28 mg, 0,13 mmol) bajo argón en *N*-metil-2-pirrolidona (40 ml). La reacción
 se calentó a 120° C en un recipiente sellado durante 12 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura
 ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó dos veces con salmuera, se
 65 secó sobre sulfato de magnesio, se añadieron 0,05 equivalentes en volumen de hexano y esta mezcla se filtró a
 través de una capa de 2 cm de gel de sílice que se lavó con acetato de etilo adicional. Los orgánicos combinados se
 concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (acetonitrilo al 10-
 80% en agua con ácido trifluoroacético al 0,1%) para proporcionar la sal de TFA del compuesto **5**. ¹H NMR (400

MHz, DMSO- d_6) δ 10.41 (bs, 1H), 9.24 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.35 (dd, $J = 2.3, 0.8$ Hz, 1H), 8.10 (dt, $J = 8.3, 1.1$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 5H), 7.50 (dd, $J = 7.0, 1.2$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 1.90 (s, 6H). LCMS (m/z) 402.3 [M+H], Tr = 2.86 min (método de LCMS).

5 EJEMPLO 6

(*E*)-4-((5-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)isoquinolin-3-il)amino)benzonitrilo- Compuesto 6

10



15

20

Compuesto 6

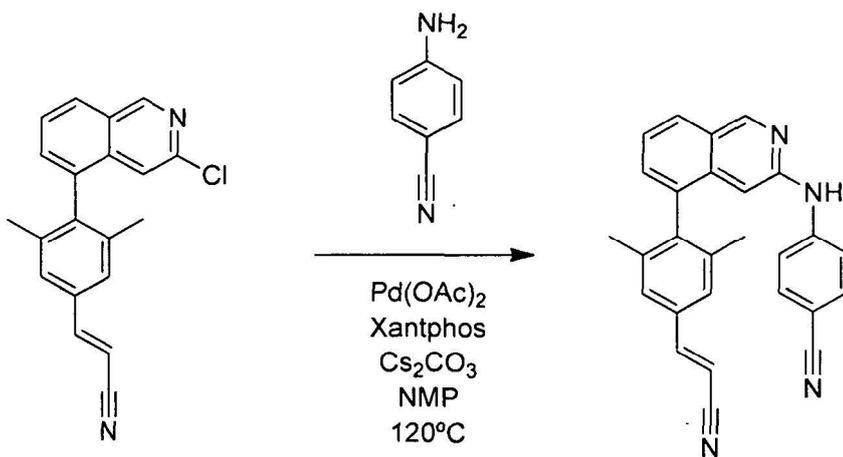
Síntesis de (*E*)-4-((5-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)isoquinolin-3-il)amino)benzonitrilo (compuesto 6)

25

30

35

40



Compuesto 6

45

50

Se combinaron compuesto 5a (20 mg, 0,063 mmol), 4-aminobenzonitrilo (10 mg, 0,082 mmol, Sigma-Aldrich), carbonato de cesio (31 mg, 0,094 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5diil)bis(difenilfosfina) (2 mg, 0,003 mmol) y acetato de paladio (II) (1 mg, 0,003 mmol) bajo argón en *N*-metil-2-pirrolidona (1 ml). La reacción se calentó a 120°C en un recipiente sellado durante 5 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía de fase inversa (acetronitrilo al 20-100% en agua con ácido trifluoroacético al 0,1%) para proporcionar la sal de TFA del compuesto **6**. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.64 (s, 1H), 9.21 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 2H), 7.72 - 7.58 (m, 4H), 7.56 (s, 2H), 7.51 (dd, $J = 8.3, 6.9$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 6.9, 1.2$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 1.89 (s, 6H). LCMS (m/z) 401.3 [M+H], Tr = 3.15 min (método de LCMS 1).

55

Ejemplos biológicos

Ejemplo A

Selección de alto rendimiento de anti-HIV-1 RT (transcriptasa inversa)

60

65

Los compuestos se seleccionaron en un ensayo de efecto citopático de alto rendimiento miniaturizado para determinar la actividad contra los mutantes K.103N y Y181C de la transcriptasa inversa del VIH-1 HBX2 (tipo salvaje) y VIH-1. En las Tablas 1 y 2 siguientes, "w.t." se refiere a los resultados de los compuestos probados ejecutados con el tipo salvaje 1 y "ensayo de w.t. 2" se refiere a los resultados de los compuestos probados ejecutados con el tipo salvaje el mismo día que las pruebas de los compuestos con los mutantes. Por tanto, el "ensayo de w.t. 2" se ejecutó bajo las mismas condiciones que la prueba de los compuestos con los mutantes y

proporciona una comparación directa con los resultados de la prueba con los mutantes.

Se generaron diluciones en serie de diez puntos de compuestos con un tamaño de paso de medio logaritmo en DMSO. Se usó AZT (5 μ M) como control positivo y DMSO como control negativo. Se usó el dispensador acústico Echo para administrar 200 nl de compuesto diluido en serie en placas de ensayo de cultivo de tejidos de 384 pocillos estériles. Se incubaron dos millones de células MT-4 con cada uno de los 3 virus a MOI de 0,0005 en tubos de infección de 1 ml separados durante 1 hora a 37° C. Las células se diluyeron en medio de cultivo celular (RPMI + FBS al 10%) a 50.000 células/ml. Las células infectadas se añadieron a placas de ensayo de 384 pocillos que contenían compuestos diluidos en serie. Las placas de ensayo se incubaron durante 5 días en un incubador humidificado a 37° C y 5% de CO₂. Para medir el efecto citopático del VIH, se añadieron 40 μ l de Cell TiterGlo a cada pocillo y la señal de luminiscencia resultante se lee con el lector de placas Envision (Perkin Elmer). Los datos se normalizaron a controles positivos y negativos en cada placa y se expresaron como % de protección de CPE. Los valores de EC₅₀ se definieron como la concentración del compuesto que provocó una disminución del 50% en la señal de luminiscencia, y se calcularon mediante regresión no lineal usando el software Pipeline Pilot aplicando una ecuación de ajuste de cuatro parámetros (Accelrys, San Diego, CA). Los resultados se divulgan en la Tabla 1.

Tabla 1	EC ₅₀ de MT4 (nM) contra		EC ₅₀ de MT4 (nM) contra		FC contra mutante	
	ID del compuesto	w.t.	ensayo 2 de w.t.	K103N	Y181C	K103N
1	6.4	4.5	6.4	51.6	1.4	11.5
2	14.4	20.2	29.7	109.2	1.5	5.4
3	17.0	22.7	36.4	174.0	1.6	7.7
4	2.8	3.6	3.7	12.0	1.0	3.4
5	4.2	4.7	4.7	12.0	1.0	2.5
6	12.9	NA	NA	NA	NA	NA

La selección de alto rendimiento también se realizó para nevirapina ("NPV"), rilpivirina ("RPV") y efavirenz ("EFV"). La nevirapina se obtuvo de Toronto Research Chemicals, Inc. (Toronto, Canadá; N° de catálogo N391275). La rilpivirina se obtuvo de Key Organics Ltd. (Camelford, Cornwall, Reino Unido; N° de catálogo KE-0036). El efavirenz se obtuvo de Toronto Research Chemicals, Inc. (Toronto, Canadá; N° de catálogo E425000). Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 2. Detalles y antecedentes adicionales se pueden encontrar en Janssen et al., J. Med. Chem, 2005, 48, 1901-1909; Das et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 2008, vol., 105, N° 5, 1466-1471; y Kuroda et al., Nature Chemistry, 2013, DOI: 10.1038/NCHEM.1559.

Tabla 2	EC ₅₀ de MT4 (nM) contra		EC ₅₀ de MT4 (nM) contra		FC contra mutante	
	Compuesto	w.t.	Ensayo de w.t. 2*	K103N	Y181C	K103N
Nevirapina ("NVP")	65.0	ND	ND	ND	ND	ND
Rilpivirina ("RPV")	0.9	1.3	1.5	3.8	1.2	3.1
Efavirenz ("EFV")	1.3	1.6	46.4	3.8	28.9	2.3

*el ensayo de w.t. 2 se realizó el mismo día que los ensayos con los mutantes K103N e Y181C. ND: no determinado

Se entiende que la EC₅₀ puede evaluarse mediante técnicas conocidas en la técnica. En una realización, los compuestos muestran una EC₅₀ de menos de aproximadamente 3000 nM en el tipo salvaje o cualquiera de los mutantes del VIH RT (por ejemplo, K103N e Y181C), de acuerdo con lo medido por el método proporcionado en la sección de prueba de "selección de alto rendimiento de mutantes anti-HIV K103N e Y181C" tratada anteriormente. En una realización, los compuestos muestran una EC₅₀ de menos de aproximadamente 1000 nM, 500 nM, 400 nM, 300 nM, 250 nM, 200 nM, 100 nM, 50 nM, 25 nM, 10 nM, 5 nM o 1 nM en el tipo salvaje o en cualquiera de los mutantes del VIH RT (por ejemplo, K103N y Y181C).

Ejemplo B

Ensayo hERG

Células:

Se usó para el estudio la línea celular CHO de AVIVA, que expresa de manera estable los canales hERG. Las células se cultivaron en DMEM/F12 que contenía FBS al 10%, penicilina/estreptomicina al 1% y 500 μ g/ml de G418. Antes de la prueba, las células se recogieron usando Accumax (Innovative Cell Technologies).

Soluciones:

Para los registros electrofisiológicos, se usaron las siguientes soluciones:

Solución Externa : CaCl₂ 2 mM; MgCl₂ 2 mM; KCl 4 mM; NaCl 150 mM; Glucosa 10 mM; HEPES 10 mM; 305-315 mOsm; pH 7,4 (ajustado con NaOH 5M).

Solución Interna : KCl 140 mM; MgCl₂ 10 mM; EGTA 6 mM; HEPES-Na 5 mM; ATP-Mg 5 mM; 295-305 mOsm; pH 7,25 (ajustado con KOH 1M).

Electrofisiología:

Los registros de células completas se realizaron usando PX 7000A (Axon Instruments) con la tecnología SealChip™ de AVIVA. Las células se sujetaron por voltaje a un potencial de mantenimiento de -80 mV. La corriente de hERG se activó luego mediante un paso de despolarización a -50 mV durante 300 ms. Este primer paso a -50 mV se usó como un valor de referencia para medir la amplitud máxima de la corriente de cola. Luego, se aplicó un paso de voltaje a +20 mV durante 5 s para activar los canales. Finalmente, se registró un paso atrás a -50 mV durante 5 s de activación eliminada y se registró la corriente de cola de desactivación. Manejo y Diluciones de Artículos de Prueba:

Todos los artículos de prueba se prepararon a partir de soluciones madre de DMSO 10 mM. Las soluciones se mezclaron por sonicación durante 20 minutos, seguido de agitación por vórtice vigorosa. Antes de la prueba, los compuestos se diluyeron para probar las concentraciones en viales de vidrio usando Solución Externa. Las diluciones se prepararon durante no más de 20 minutos antes del uso.

Procedimientos de Electrofisiología

Después de lograr la configuración celular completa, las células se monitorizaron durante 90 s para evaluar la estabilidad y luego se lavaron con Solución Externa durante 66 s. Luego se aplicó el protocolo de voltaje a las células cada 12 s durante todo el procedimiento. Solo se permitió ingresar al procedimiento de adición de fármaco a las células estables con parámetros de registro por encima del umbral.

Se aplicó una solución externa que contenía DMSO (vehículo) al 0,1% a las células para establecer un valor de referencia. Después de permitir que la corriente se estabilizase durante de 3 a 10 minutos, se aplicaron los artículos de prueba. Las soluciones de los artículos de prueba se añadieron a las células en 4 adiciones separadas. Las células se mantuvieron en la solución de prueba hasta que el efecto del artículo de prueba alcanzó un estado estable, hasta un máximo de 12 min. Luego, se añadió cisaprida 1 µM (control positivo). Finalmente, se realizó un lavado con Solución Externa hasta que la corriente de recuperación alcanzó el estado estable.

Análisis de Datos

El análisis de datos se realizó con el software DataXpress (Axon Instruments), Clampfit (Axon Instruments) y Origin (OriginLab Corporation). Los resultados se divulgan en la Tabla 3.

Tabla 3.

Nº de compuesto	HERG
1	NA
2	NA
3	NA
4	3 µM
5	NA
6	NA

El ensayo de hERG también se realizó para la rilpivirina ("RPV"). El resultado fue de 0,5 µM.

Las respuestas farmacológicas específicas observadas pueden variar de acuerdo con y dependiendo del compuesto activo particular seleccionado o si existen portadores farmacéuticos presentes, así como el tipo de formulación y modo de administración empleados, y tales variaciones o diferencias esperadas en los resultados se contemplan de acuerdo con la práctica de la presente divulgación.

Los Ejemplos divulgados en la presente describen la síntesis de los compuestos divulgados en la presente, así como los productos intermedios usados para preparar los compuestos. Debe entenderse también que pueden combinarse los pasos individuales descritos en la presente. También debe entenderse que pueden combinarse los lotes separados de un compuesto y luego llevarse adelante al siguiente paso sintético.

5

La presente divulgación proporciona referencia a diversas realizaciones y técnicas. Sin embargo, debe entenderse que pueden hacerse muchas variaciones y modificaciones mientras se permanece dentro del alcance de la presente divulgación.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

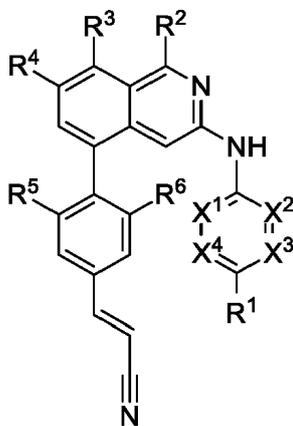
55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. Un compuesto de Fórmula I:



I

o una tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son cada uno independientemente C(R⁷) o N, en donde de 0 a 2 de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son N;

R¹ es -H, -CN, -OR^a, haloalquilo C₁₋₆ o halógeno;

R² es -H, -NR^bR^c, -SR^a, -OR^a o alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁸, que pueden ser iguales o diferentes;

R³ y R⁴ son cada uno independientemente -H, -OR^a, halógeno, -NR^bR^c, -C(O)OR^a, -CN, -C(O)NR^bR^c, -NHC(O)NR^bR^c, -OC(O)NR^bR^c, CH₂C(O)NR^bR^c, alquilo C₁₋₆ o heteroalquilo C₁₋₆, en donde cada alquilo C₁₋₆ o heteroalquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁸, que pueden ser iguales o diferentes;

R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente halógeno, -OR^a o alquilo C₁₋₆, en donde cada alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁸, que pueden ser iguales o diferentes;

cada R⁷ es independientemente -H, halógeno, -OR^a o alquilo C₁₋₆, en donde cada alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁸, que pueden ser iguales o diferentes;

cada R⁸ es independientemente alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, halógeno, -OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -OC(O)NR^bR^c, -NR^bC(O)OR^a, -SR^a, -S(O)₁₋₂R^a, -S(O)₂F, -S(O)₂NR^bR^c, -NR^bS(O)₂R^a, -N₃, -CN o -NO₂, en donde cada alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos halógeno, -OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -OC(O)NR^bR^c, -NR^bC(O)OR^a, -SR^a, -S(O)₁₋₂R^a, -S(O)₂F, -S(O)₂NR^bR^c, NR^bS(O)₂R^a, -N₃, -CN o -NO₂, que pueden ser iguales o diferentes;

cada R^a es independientemente -H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, arilo o heteroarilo, en donde cada arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R²¹, que pueden ser iguales o diferentes;

R^b y R^c son cada uno independientemente -H, -NH₂, alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, arilo o heteroarilo, en donde cada alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R²¹; o R^b y R^c junto con los átomos a los que están unidos forman un heterocicloalquilo C₁₋₁₀;

R²¹ es alquilo C₁₋₆, -CN, arilo, heteroarilo o halógeno

2. El compuesto de la reivindicación 1, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es -H, -NR^bR^c o -OH, opcionalmente en el que R² es -H, -NH₂ o -OH.

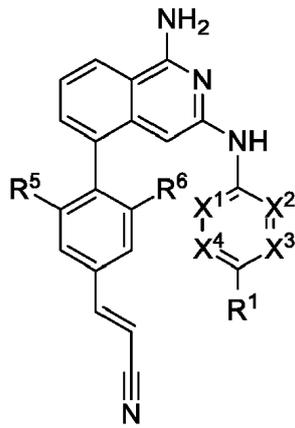
3. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ y R⁴ son cada uno independientemente -H, -OR^a, halógeno, -NR^bR^c, -C(O)OR^a, o -C(O)NR^bR^c, opcionalmente en el que R³ y R⁴ son cada uno independientemente -H, C(O)OR^a o -C(O)NR^bR^c, opcionalmente en el que R³ y R⁴ son cada uno -H.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula Ia:

5

10

15

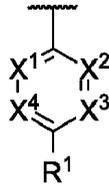


Ia

20

o un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en donde

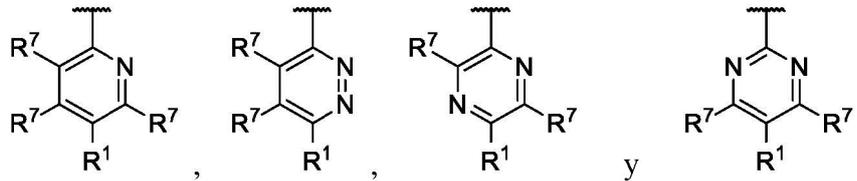
25



30

se selecciona de

35



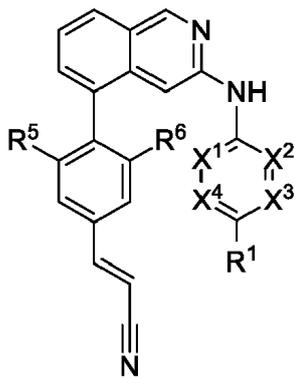
40

o en donde el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula Ib:

45

50

55

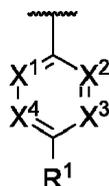


Ib

60

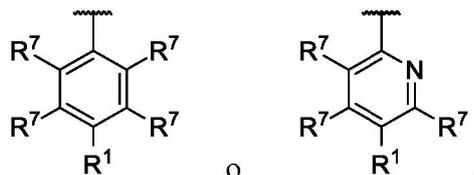
o un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en donde

65



es

5



10

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente halógeno, -O-alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆, en el que cada alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁸, que pueden ser iguales o diferentes, opcionalmente en el que R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente alquilo C₁₋₃ o -CH₃.

15

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es -H, -CN, -O-alquilo C₁₋₆, -CF₃, -O-haloalquilo C₁₋₃ o halógeno, opcionalmente en el que R¹ es -CN.

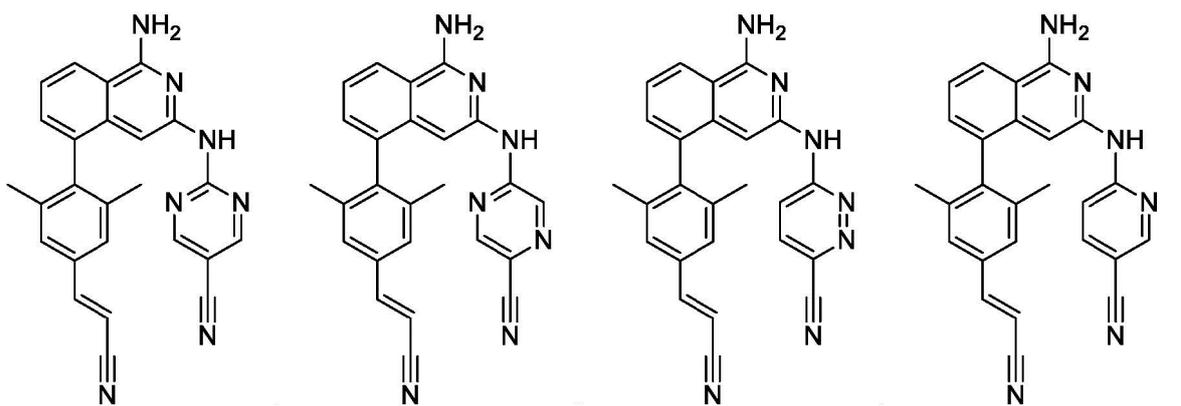
20

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada R⁷ es independientemente -H, halógeno, -O-alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆, en el que cada alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁸, que pueden ser iguales o diferentes, opcionalmente en el que cada R⁷ es independientemente -H o alquilo C₁₋₃, opcionalmente en el que cada R⁷ es -H.

25

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el compuesto se selecciona de

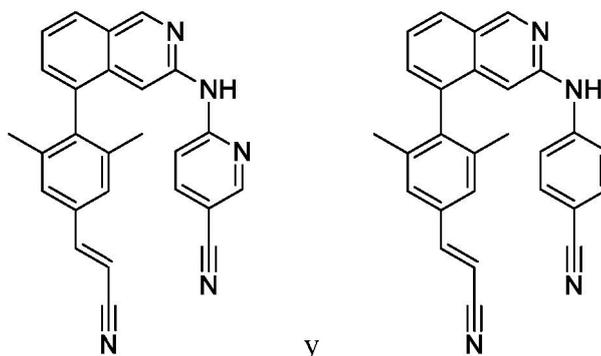
30



35

40

45



50

55

o un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable, que comprende además opcionalmente por lo menos uno o más agentes terapéuticos adicionales, opcionalmente en donde el por lo menos uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste de compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no de nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de nucleósidos de la transcriptasa inversa

65

del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, Inhibidores de CCR5, inhibidores de polimerización de la cápside, y otros fármacos para tratar el VIH, y combinaciones de los mismos.

5 **10.** Un kit que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 **11.** Un artículo de fabricación que comprende una dosis unitaria de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 **12.** Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar o prevenir una infección por VIH en un sujeto que comprende administrar al sujeto con necesidad de ello un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste de compuestos
20 inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no de nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, inhibidores de la polimerización de la cápside, y otros fármacos para tratar el VIH, y combinaciones de los mismos.

13. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia médica.

25 **14.** Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o prevención de una infección por el virus del VIH en un sujeto.

30 **15.** El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para inhibir la transcriptasa inversa del VIH *in vitro*.

35

40

45

50

55

60

65