

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 735 087**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/519 (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/US2015/000308**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.06.2016** **WO16105532**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2015** **E 15823843 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019** **EP 3237414**

54 Título: **Compuestos de pirimidina fusionados para el tratamiento de VIH**

30 Prioridad:

24.12.2014 US 201462096820 P

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

16.12.2019

73 Titular/es:

GILEAD SCIENCES, INC. (50.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US y
INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY AND
BIOCHEMISTRY AS CR, V.V.I. (50.0%)

72 Inventor/es:

JANSA, PETR;
KVASNICA, MIROSLAV y
MACKMAN, RICHARD, L.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 735 087 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de pirimidina fusionados para el tratamiento de VIH

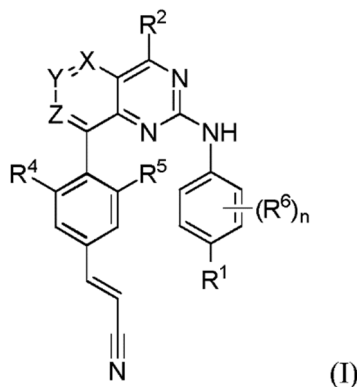
5 ANTECEDENTES

10 **[0001]** Aunque se ha avanzado en el tratamiento del VIH y el SIDA, la infección por VIH sigue siendo un problema de salud mundial. Como parte de tales tratamientos, a menudo se han empleado inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INNTR), particularmente como parte de los regímenes de tratamiento con terapia antirretroviral altamente activa (TARGA). Aunque son potentes, existen inconvenientes para muchos de los INNTR conocidos, ya que su uso se ha asociado con mutaciones en el virus del VIH que pueden provocar resistencia a los medicamentos. Como tal, sigue existiendo la necesidad de un mayor desarrollo de potentes INNTRs.

15 **[0002]** En el presente documento se describen compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, composiciones y formulaciones que contienen dichos compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y métodos para usar y preparar tales compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 RESUMEN

[0003] En ciertas realizaciones, la presente divulgación se refiere a compuestos de Fórmula (I)



o un tautómero del mismo, en el que:

40 X es N, Y es CR³ y Z es CR³; o X es CR³, Y es CR³ y Z es N; o X es CR³, Y es N, y Z es CR³;

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

45 R² es -H, -NR^aR^b, -OR^a, o alquilo C₁₋₁₀ que está opcionalmente sustituido con, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R²⁰, que pueden ser iguales o diferentes;

50 cada R³ es independientemente -H, -OR^a, halógeno, -NR^aR^b, -C(O)OR^a, -CN, -NHC(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -CH₂C(O)NR^aR^b, alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R²⁰ que pueden ser iguales o diferentes, o heteroalquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R²⁰ que pueden ser iguales o diferentes;

55 R⁴ y R⁵ son independientemente halógeno, -OR^a, o alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R²⁰, que pueden ser iguales o diferentes;

60 cada R⁶ es independientemente halógeno, -OR^a o alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R²⁰, que pueden ser iguales o diferentes;

n es un número entero de 0 a 4;

65 cada R²⁰ es independientemente alquilo C₁₋₁₀, heteroalquilo C₁₋₁₀, arilo, heteroarilo, halógeno, -OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^b, -S(O)₀₋₂R^a, -S(O)₂F, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -N₃, -CN, o -NO₂, en donde cada alquilo C₁₋₁₀, heteroalquilo C₁₋₁₀, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 halógenos, -OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^b, -S(O)₀₋₂R^a, -S(O)₂F, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -N₃, -CN, o -NO₂, grupos, que pueden ser iguales o diferentes;

cada R^a y R^b es independientemente -H, alquilo C₁₋₁₀, heteroalquilo C₁₋₁₀, arilo o heteroarilo, cada uno de los

cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{21} , que pueden ser iguales o diferentes; o R^a y R^b junto con los átomos a los que están unidos forman un heterocicloalquilo C_{1-10} ; y

R^{21} es alquilo C_{1-6} , -CN, arilo, heteroarilo o halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0004] 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 vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0005] 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.

[0006] En ciertas realizaciones, la presente divulgación se refiere a compuestos para uso en un método para inhibir la transcriptasa inversa en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0007] En ciertas realizaciones, la presente divulgación se refiere a compuestos para uso en un método para tratar o prevenir una infección por VIH en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0008] En ciertas realizaciones, la presente divulgación se refiere a compuestos para 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 corre el riesgo de contraer el virus del VIH, como un sujeto que tiene uno o más factores de riesgo que se sabe están asociados con la contratación del virus del VIH.

[0009] En ciertas realizaciones, la presente divulgación se refiere a compuestos para uso en un método para tratar o prevenir una infección por VIH en un sujeto que lo necesite, 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.

[0010] En ciertas realizaciones, la presente divulgación se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en terapia médica.

[0011] En ciertas realizaciones, la divulgación actual se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento o prevención de una infección por el virus del VIH en un sujeto.

[0012] En ciertas realizaciones, la divulgación actual se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una infección por el virus del VIH en un sujeto.

[0013] En el presente documento se describen realizaciones adicionales de la presente divulgación.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0014] La siguiente descripción se realiza con el entendimiento de que la presente divulgación debe considerarse como un ejemplo de la materia reivindicada, y no pretende limitar las reivindicaciones adjuntas a las realizaciones específicas ilustradas. Los encabezados utilizados a lo largo de esta divulgación se proporcionan para su conveniencia y no deben interpretarse como limitantes de las reivindicaciones de ninguna manera. Las realizaciones ilustradas en cualquier partida pueden combinarse con las realizaciones ilustradas en cualquier otra partida.

[0015] A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica. Un guión en la parte frontal o al final de un grupo químico es una cuestión de conveniencia para indicar el punto de unión a un grupo principal; 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 "Cu-v" o (Cu-Cv) indica que el siguiente grupo tiene átomos de carbono de u a v. Por ejemplo, "alquilo C_{1-6} " indica que el grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

[0016] Cuando se usan nombres comerciales en el presente documento, se pretende incluir independientemente el producto de nombre comercial y ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) del producto de marca.

[0017] Como se usa en este documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un" y "una", "el" y "la" incluyen 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 referencia a uno o más ensayos, y así sucesivamente.

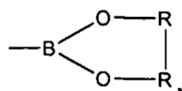
[0018] "Alquilo" como se usa en este documento es un hidrocarburo monovalente saturado lineal o ramificado. Por ejemplo, un grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquilo (C_{1-20})) o un grupo alquilo puede tener de 1 a 10 átomos de carbono (es decir, alquilo (C_{1-10})), o un grupo alquilo puede tener 1 a 8 átomos de carbono (es decir, alquilo (C_{1-8})), o 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo (C_{1-6})), o 1 a 4 átomos de carbono (es decir, alquilo (C_{1-4})). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me, $-CH_3$), etilo (Et, $-CH_2CH_3$), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, $-CH(CH_3)_2$), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metil-1-propil (i-Bu, i-butil, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butil (s-Bu, s-butil, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butil, $-C(CH_3)_3$), 1-pentilo (n-pentilo, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentilo ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentilo ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-2-butil ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-butil ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-metil-1-butil ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metil-1-butil ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-hexil ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-hexil ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-hexil ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-metil-2-pentil ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-pentil ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-metil-2-pentil ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-metil-3-pentil ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-3-pentil ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butil ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-dimetil-2-butil ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$), y octilo ($-(CH_2)_7CH_3$).

[0019] El término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un solo anillo aromático de todo carbono o a un sistema de anillo de carbono condensado múltiple en el que al menos uno de los anillos es aromático. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, un grupo arilo tiene 6 a 20 átomos de carbono anulares, 6 a 14 átomos de carbono anulares, o 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 cuales al menos un anillo es aromático y en donde los otros anillos pueden ser aromáticos o no aromáticos (es decir, carbociclo). Dichos sistemas de anillos condensados múltiples están opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos oxo en cualquier parte del carbociclo del sistema de anillos condensados múltiples. Los anillos del sistema de anillo condensado múltiple se pueden conectar entre sí mediante enlaces fusionados, espirales y puenteados cuando los requisitos de valencia lo permitan. También debe entenderse que cuando se hace referencia a un cierto arilo de miembros de rango atómico (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. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, indenilo, naftilo, 1, 2, 3, 4-tetrahidronaftilo, antraceno y similares.

[0020] "Arilalquilo" se refiere a un radical alquilo como se define en el presente documento 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 este documento (es decir, un resto aril-alquilo). El grupo alquilo del "arilalquilo" incluye grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, aril (C_1-C_6 alquilo)). Los grupos arilalquilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, 1-fenilpropan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo y similares.

[0021] "Ácido borónico" se refiere al grupo $-B(OH)_2$.

[0022] "Éster de ácido borónico" se refiere a un derivado de éster de un compuesto de ácido borónico. Los derivados de éster de ácido borónico adecuado incluyen aquellos de la fórmula $-B(OR)_2$ 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, que tiene 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.

[0023] "Cicloalquilo" se refiere a un solo anillo de carbono saturado o parcialmente insaturado que tiene 3 a 20 átomos de carbono anulares (es decir, cicloalquilo C_3-C_{20}), por ejemplo, de 3 a 12 átomos anulares, por ejemplo, de 3 a 10 átomos anulares. El término "cicloalquilo" también incluye múltiples sistemas de anillos de carbono condensados, saturados y parcialmente insaturados (por ejemplo, sistemas de anillos que comprenden 2, 3 o 4 anillos carbocíclicos). Por consiguiente, cicloalquilo incluye carbociclos multicíclicos, tales como carbociclos bicíclicos (por ejemplo, carbociclos bicíclicos que tienen aproximadamente 6 a 12 átomos de carbono anulares, tales 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 se pueden conectar entre sí mediante enlaces fusionados, espirales y puenteados 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.

[0024] "Halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

[0025] "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 de halógenos, 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, e incluye además aquellos grupos alquilo tales como perfluoroalquilo en los que todos los átomos de hidrógeno son sustituidos por átomos de flúor.

[0026] El término "heteroalquilo" como se usa en el presente documento se refiere a un alquilo como se define en el presente documento, 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 reemplaza 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 ($\text{C}_1\text{--C}_8$) significa un heteroalquilo en el que uno o más átomos de carbono de un alquilo $\text{C}_1\text{--C}_8$ se reemplaza por un heteroátomo (por ejemplo, O, S, NR^q , OH, SH o $\text{N}(\text{R}^q)_2$), que Puede ser igual o diferente. Los ejemplos de heteroalquilos incluyen, pero sin limitación, metoximetilo, etoximetilo, metoxi, 2-hidroxietilo y N,N'-dimetilpropilamina. Un heteroátomo de un heteroalquilo puede estar oxidado o alquilado opcionalmente. 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 se limitan a, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH-CHN}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ y $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{CH}_3)_3$.

[0027] El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un solo anillo aromático que tiene al menos un átomo diferente al carbono en el anillo, en el que el átomo se selecciona del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre; el término también incluye sistemas de anillos condensados múltiples que tienen al menos uno de dichos anillos aromáticos, cuyos sistemas de anillos condensados múltiples se describen con más detalle a continuación. Por lo 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 en oxígeno, nitrógeno y azufre en los anillos. Los átomos de azufre y nitrógeno también pueden estar presentes en forma oxidada siempre que el anillo sea aromático. Tales anillos incluyen, pero no se limitan a, piridilo, pirimidinilo, oxazolilo o furilo. El término también incluye múltiples sistemas de anillos condensados (por ejemplo, sistemas de anillos que comprenden 2, 3 o 4 anillos) en los que un grupo heteroarilo, como se definió anteriormente, puede condensarse con uno o más anillos seleccionados de heteroarilos (para formar, por ejemplo, un naftiridinilo, tal como 1,8-naftiridinilo), heterocicloalquilos, (para formar, por ejemplo, un 1, 2, 3, 4-tetrahidronaftiridinilo, tal como 1, 2, 3, 4-tetrahidro-1,8-naftiridinilo), cicloalquilos (para formar el ejemplo 5,6,7,8-tetrahidroquinolilo) y arilos (para formar, por ejemplo, indazolilo) para formar el sistema de anillo condensado múltiple. Por lo tanto, un heteroarilo (un solo anillo aromático 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 se pueden conectar entre sí mediante enlaces fusionados, espirales y puenteados cuando los requisitos de valencia lo permitan. Debe entenderse que los anillos individuales del sistema de anillo condensado múltiple pueden estar conectados en cualquier orden entre sí. También debe entenderse que el punto de unión de un sistema de anillo condensado múltiple (como se define anteriormente para un heteroarilo) puede estar en cualquier posición del sistema de anillo condensado múltiple que incluye una porción de heteroarilo, heterociclo, arilo o carbociclo del condensado múltiple, sistema de anillo y en cualquier átomo adecuado del sistema de anillo condensado múltiple, incluido un átomo de carbono y un heteroátomo (por ejemplo, un nitrógeno). Los heteroarilos ejemplares incluyen, pero no se limitan 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, bencimidazolilo y tianftenilo.

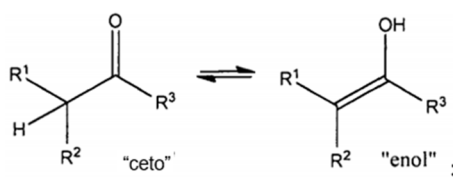
[0028] "Heterocicloalquilo" o "heterociclilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un solo anillo no aromático saturado o parcialmente insaturado o un sistema de anillo múltiple no aromático que tiene al menos un heteroátomo en el anillo (al menos un heteroátomo anular seleccionado de 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 lo tanto, el término incluye anillos individuales saturados o parcialmente insaturados (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 en oxígeno, nitrógeno y azufre en el anillo. El término también incluye anillos individuales saturados o parcialmente insaturados (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 consta de oxígeno, nitrógeno y azufre en el anillo. Los anillos del sistema de anillo condensado múltiple se pueden conectar entre sí mediante enlaces fusionados, espirales y puenteados cuando los requisitos de valencia lo permitan. Los grupos heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, azetidina, aziridina, imidazolidina, imino-oxoimidazolidina, morfolina (oxóxido), oxetano, por ejemplo, por ejemplo, por ejemplo, por ejemplo, tetrahidropiridina, quinuclidina, N-bromopirrolidina, N-cloropiperidina, y similares.

[0029] "Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al grupo -OH.

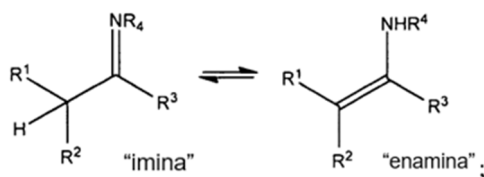
[0030] "Oxo" se refiere a un oxígeno con doble enlace (=O). En compuestos donde un grupo oxo está unido a un átomo de nitrógeno sp^2 , se indica un N-óxido.

[0031] 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 que se describe posteriormente puede ocurrir pero no es necesario, y que la descripción incluye casos en los que ocurre el evento o circunstancia y casos en los que no.

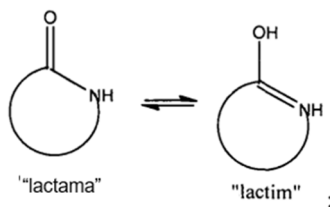
[0033] "Tautómeros", como se usa en este documento, se refiere a isómeros de un compuesto que difieren entre sí en la posición de un protón y/o en la distribución electrónica. De este modo, tanto los tautómeros de migración de protones como los tautómeros de valencia están destinados y descritos, y se entiende que pueden existir más de dos tautómeros para un compuesto dado. Los ejemplos de tautómeros incluyen, pero no se limitan a, tautómeros enol-ceto:



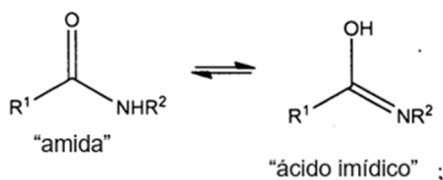
tautómeros de imina-enamina:



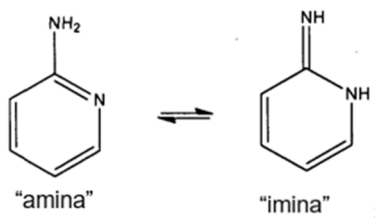
tautómeros de lactama-lactim:



tautómeros de amida-ácido imídico:



tautómeros de amino-imina:



y formas tautoméricas de grupos heteroarilo que contienen un átomo del anillo unido tanto a un anillo -NH- como a un anillo = N- como los presentes en pirazoles, imidazoles, bencimidazoles, triazoles y tetrazoles (véase, por ejemplo, Smith, March's Advanced Organic Chemistry (5ª ed.), Pp. 1218-1223, Wiley-Interscience, 2001; Katritzky A. y Elguero

J, et al., The Tautomerism of Heterocycles, Academic Press (1976)).

[0034] "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.

[0034] La "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto que es farmacéuticamente aceptable y que posee (o puede convertirse en una forma que posee) la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Dichas sales incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formados con ácidos orgánicos tales 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, 2 ácido naftalenosulfónico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido propiónico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluensulfónico, ácido trimetilacético y similares, y sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original es reemplazado por cualquiera de un ion metálico, 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 tal como dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares. También se incluyen en esta definición las sales de amonio y las sales de amonio cuaternizadas o sustituidas. Se pueden encontrar listas no limitativas representativas de sales farmacéuticamente aceptables en SM Berge et al., J. Pharma Sci., 66 (1), 1-19 (1977) y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, R. Hendrickson, DE., edición 21, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, (2005), en p. 732, Tabla 38-5.

[0036] "Sujeto" y "sujetos" se refieren 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.

[0037] Como se usa en el presente documento, "tratamiento" o "tratar" es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados. Para los fines de la presente divulgación, los resultados beneficiosos o deseados incluyen, entre otros, el alivio de un síntoma y/o la disminución de la extensión de un síntoma y/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) inhibición de la enfermedad o afección (por ejemplo, disminución de uno o más síntomas resultantes de la enfermedad o afección y/o disminución del alcance de la enfermedad) o condición; b) retrasar 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, causando 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.

[0038] Como se usa en este documento, "retrasar" el desarrollo de una enfermedad o afección significa diferir, obstaculizar, ralentizar, retardar, estabilizar y/o posponer el desarrollo de la enfermedad o afección. Este retraso puede ser de diferentes períodos de tiempo, dependiendo de la historia de la enfermedad y/o del individuo tratado. 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 desarrolla la enfermedad o afección. Por ejemplo, un método que "retrasa" el desarrollo del SIDA es un método que reduce la probabilidad de desarrollo de la enfermedad en un marco de tiempo determinado y/o reduce la extensión de la enfermedad en un marco de tiempo determinado, en comparación con no utilizar el método. Estas comparaciones pueden basarse en estudios clínicos, utilizando un número estadísticamente significativo de sujetos. Por ejemplo, el desarrollo del SIDA se puede detectar mediante métodos conocidos, como confirmar el estado VIH⁺ de una persona y evaluar el recuento de células T de la persona u otra indicación de desarrollo del SIDA, como fatiga extrema, pérdida de peso, diarrea persistente, fiebre alta ganglios linfáticos inflamados en el cuello, las axilas o la ingle, o la presencia de una afección oportunista que se sabe que está asociada con el SIDA (por ejemplo, una afección que generalmente no está presente en personas con sistemas inmunitarios funcionales pero ocurre 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.

[0039] Como se usa en el presente documento, "prevención" o "prevenir" se refieren a un régimen que protege contra la aparición de la enfermedad o trastorno, de manera que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen. Por lo tanto, "prevención" se refiere a la administración de una terapia (p. ej., administración de una sustancia terapéutica) a un sujeto antes de que se detecten signos de la enfermedad en el sujeto (p.ej., administración de una sustancia terapéutica a un sujeto en ausencia de un agente infeccioso detectable (por ejemplo, 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 lo tanto, el término "prevenir la infección por VIH" se refiere a administrar a un sujeto que no tiene una infección detectable por VIH una sustancia terapéutica anti-VIH. Se entiende que el sujeto de la terapia preventiva contra el VIH puede ser una persona con riesgo de contraer el virus del VIH.

[0040] Como se usa en el presente documento, un individuo "en riesgo" es un individuo que está en riesgo de desarrollar una afección a tratar. 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 este documento. "En riesgo" denota que un individuo tiene uno o más de los llamados 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 tenga 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, las personas en riesgo de contraer SIDA son aquellas que tienen VIH.

[0041] Como se usa en este documento, el término "cantidad efectiva" se refiere a una cantidad que es efectiva 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 efectiva variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, etc. del sujeto a tratar. La cantidad efectiva puede incluir un rango de cantidades. Como se entiende en la técnica, una cantidad eficaz puede estar en una o más dosis, es decir, se puede requerir una dosis única o dosis múltiples para lograr el punto final de tratamiento deseado. Se puede considerar una cantidad efectiva en el contexto de administrar uno o más agentes terapéuticos, y se puede considerar que un solo agente se administra en una cantidad efectiva si, junto con uno o más agentes, un resultado deseable o beneficioso puede ser o se consigue. Las dosis adecuadas de cualquier compuesto coadministrado pueden reducirse opcionalmente debido a la acción combinada (por ejemplo, efectos aditivos o sinérgicos) de los compuestos.

[0042] Excepto que se defina expresamente de otro modo, la presente divulgación incluye todos los tautómeros de los compuestos detallados en el presente documento, incluso si solo se representa expresamente un tautómero (por ejemplo, ambas formas tautoméricas se pretenden y describen mediante la presentación de una forma tautomérica donde un par de dos pueden existir 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 lactim correspondiente se incluye en esta descripción y se describe de la misma manera que si la lactim se recitara expresamente solo o junto con la lactama. Cuando 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.

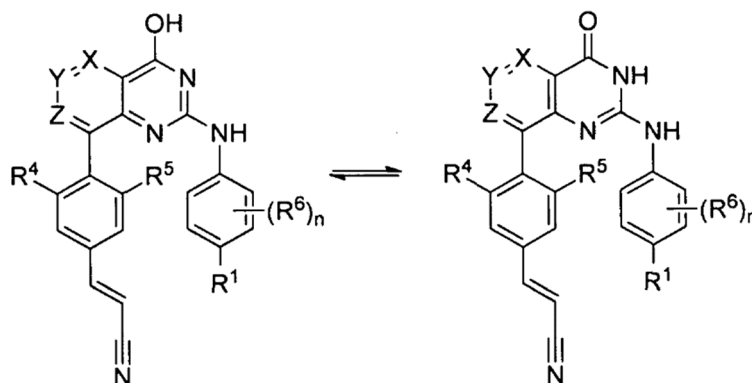
[0043] Las composiciones detalladas en este documento pueden comprender un compuesto de la presente divulgación en una mezcla racémica o no racémica de estereoisómeros o pueden comprender un compuesto de la presente divulgación como un isómero sustancialmente puro. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros. Los compuestos pueden existir en forma estereoisomérica si poseen uno o más centros asimétricos o un doble enlace con sustitución asimétrica y, por lo tanto, pueden producirse como estereoisómeros individuales o como mezclas. A menos que se indique lo contrario, la descripción pretende incluir estereoisómeros individuales, así como mezclas. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de los estereoisómeros son bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, el Capítulo 4 de Advanced Organic Chemistry, 4ª DE., J. March, John Wiley and Sons, Nueva York, 1992).

[0044] Un experto en la técnica entenderá que esta divulgación también incluye cualquier compuesto descrito en el presente documento que puede enriquecerse en cualquiera o en todos los átomos por encima de las relaciones isotópicas naturales con uno o más isótopos, tales como, pero sin limitarse a, deuterio (^2H o D).

[0045] También se describen 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 el que n es el número de átomos de hidrógeno en la molécula. Como se conoce 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 lo tanto, pueden ser útiles para aumentar la vida media de los compuestos cuando se administran a un mamífero. Ver, por ejemplo, Foster, "Efectos de isótopos de deuterio en estudios de metabolismo de fármacos", 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.

[0046] Los compuestos de una fórmula dada descrita en el presente documento abarcan el compuesto descrito y todas las sales, ésteres, estereoisómeros, tautómeros, solvatos y formas deuteradas farmacéuticamente aceptables de los mismos, a menos que se especifique lo contrario.

[0047] 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 compuesta dada. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula I (donde R^2 es -OH) puede existir en al menos las siguientes formas tautoméricas:



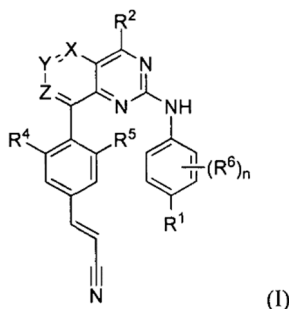
[0048] Como entienden los expertos en la técnica, pueden existir otras formas tautoméricas diferentes y están destinadas a ser abarcadas por los compuestos de Fórmula I. Algunas descripciones en este documento se refieren expresamente a "tautómeros de los mismos", pero se entiende que, incluso en ausencia de dicho lenguaje, los tautómeros de una estructura química o nombre dados están descritos. Además, se entiende que los compuestos de Fórmula I pueden cambiar entre diversas formas tautoméricas o existir en diversas relaciones de cada forma en función del entorno particular del compuesto.

[0049] Los compuestos descritos en el presente documento 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 el presente documento, cuando sea aplicable, individualmente o mezclados en cualquier proporción. Los estereoisómeros pueden incluir, pero no se limitan a, enantiómeros, diastereómeros, mezclas racémicas y combinaciones de los mismos. Dichos 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.

[0050] 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.

[0051] La presente descripción incluye tanto mezclas racémicas de un compuesto de fórmula I como isómeros aislados de fórmula (I) o cualquier variación del mismo. Cuando más de un centro quiral está presente en un compuesto de la presente descripción, algunos, ninguno, o todos los centros quirales pueden estar enriquecidos enantioméricamente. Por lo 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.

[0052] En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente divulgación es un compuesto de Fórmula (I),



(I)

o un tautómero del mismo,
en el que:

X es N, Y es CR³ y Z es CR³; o X es CR³, Y es CR³ y Z es N; o X es CR³, Y es N, y Z es CR³;
R¹ es -H, -CN, -OR^a, haloalquilo C₁₋₆, o halógeno;
R² es -H, -NR^bR^c, -OR^a, o alquilo C₁₋₁₀ que está opcionalmente sustituido con, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R²⁰, que pueden ser iguales o diferentes;
cada R³ es independientemente -H, -OR^a, halógeno, -NR^aR^b, -C(O)OR^a, -CN, -NHC(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -CH₂C(O)NR^aR^b, alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R²⁰, o heteroalquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R²⁰, que pueden ser iguales o diferentes;

R^4 y R^5 son independientemente halógeno, $-OR^a$, o alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{20} , que pueden ser iguales o diferentes; cada R^6 es independientemente halógeno, $-OR^a$ o alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{20} , que pueden ser iguales o diferentes; n es un número entero de 0 a 4; cada R^{20} es independientemente alquilo C_{1-10} , heteroalquilo C_{1-10} , arilo, heteroarilo, halógeno, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-S(O)_{0-2}R^a$, $-S(O)_2F$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, $-CN$, o $-NO_2$, en donde cada alquilo C_{1-10} , heteroalquilo C_{1-10} , arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos de halógenos, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-S(O)_{0-2}R^a$, $-S(O)_2F$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, $-CN$, o $-NO_2$, que pueden ser iguales o diferentes; cada R^a y R^b es independientemente $-H$, $-NH_2$, alquilo C_{1-10} , heteroalquilo C_{1-10} , arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{21} , que pueden ser los igual o diferente; o R^a y R^b junto con los átomos a los que están unidos forman un heterocicloalquilo C_{1-10} ; y R^{21} es alquilo C_{1-6} , $-CN$, arilo, heteroarilo o halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0053] En ciertas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), R^2 es $-H$, $-NR^aR^b$, o $-OH$. En ciertas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), R^2 es $-NH_2$ o $-OH$. En ciertas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), R^2 es NH_2 .

[0054] En ciertas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), cada R^3 es independientemente $-H$, $-OR^a$, halógeno, $-NR^aR^b$, $-C(O)OR^a$, o $-C(O)NR^aR^b$. En ciertas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), cada R^3 es independientemente $-H$, $C(O)OR^a$, o $-C(O)NR^aR^b$. En ciertas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), cada R^3 es $-H$.

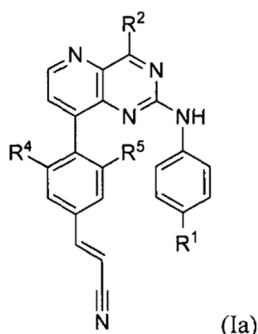
[0055] En ciertas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), R^4 y R^5 son cada uno independientemente halógeno, $-O-C_{1-6}$ alquilo, o C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{20} , que pueden ser iguales o diferentes. En ciertas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), R^4 y R^5 son cada uno independientemente C_{1-3} alquilo. En ciertas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), R^4 y R^5 son $-CH_3$.

[0056] En ciertas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), R^1 es $-H$, $-CN$, $-O$ -alquilo C_{1-6} , halo C_{1-3} alquilo o halógeno. En ciertas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), R^1 es $-H$, $-CN$, $-O-C_{1-3}$ alquilo, $-CF_3$, o halógeno. En ciertas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), R^1 es $-CN$.

[0057] En ciertas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), n es 4. En ciertas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), n es 3. En ciertas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), n es 2. En ciertas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), n es 1. En ciertas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), n es 0.

[0058] Se entiende que cualquier variable descrita en el presente documento con referencia a la Fórmula (I) o una variación de la misma se puede combinar de la misma manera que si todas y cada una de las combinaciones de variables estuvieran enumeradas específica e individualmente. Por ejemplo, en ciertas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), se aplican una o más de las siguientes disposiciones estructurales: (i) R^2 es $-H$, $-NR^aR^b$, o $-OH$ (por ejemplo, $-NH_2$ o $-OH$); (ii) cada R^3 es independientemente $-H$, $-OR^a$, halógeno, $-NR^aR^b$, $-C(O)OR^a$, o $-C(O)NR^aR^b$; (iii) R^4 y R^5 son cada uno independientemente halógeno, $-O-C_{1-6}$ alquilo, o C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{20} , que pueden ser iguales o diferentes (por ejemplo, R^4 y R^5 son $-CH_3$); (iv) R^1 es $-H$, $-CN$, $-O$ -alquilo C_{1-6} , halo C_{1-3} alquilo, o halógeno (por ejemplo, R^1 es $-H$, $-CN$, $-O-C_{1-3}$ alquilo, $-CF_3$, o halógeno); y (v) n es 1, 2, 3 o 4. En una de tales realizaciones, se aplican dos de las disposiciones (i), (ii), (iii), (iv) y (v). En otra realización de este tipo, cualquiera de las tres disposiciones (i), (ii), (iii), (iv) y (v) se aplican. En una realización adicional de este tipo, se aplican cuatro de las disposiciones (i), (ii), (iii), (iv) y (v). En otra realización, se aplican todas las disposiciones (i), (ii), (iii), (iv) y (v).

[0059] En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (Ia):



o un tautómero de los mismos; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 , R^2 , R^4 y R^5 son como se definieron previamente. Las descripciones indicadas en este documento para la Fórmula (I), cuando corresponda, también se aplican a la Fórmula (Ia).

[0060] En ciertas realizaciones del compuesto de Fórmula (Ia), R^4 y R^5 son cada uno independientemente halógeno, $-O-C_{1-6}$ alquilo, o C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{20} . En ciertas realizaciones del compuesto de Fórmula (Ia), R^4 y R^5 son cada uno independientemente C_1-C_3 alquilo. En ciertas realizaciones del compuesto de Fórmula (Ia), R^4 y R^5 son $-CH_3$.

[0061] En ciertas realizaciones del compuesto de Fórmula (Ia), R^2 es $-H$, $-NR^aR^b$, o $-OH$. En ciertas realizaciones del compuesto de Fórmula (Ia), R^2 es $-NH_2$ o $-OH$. En ciertas realizaciones del compuesto de Fórmula (Ia), R^2 es NH_2 .

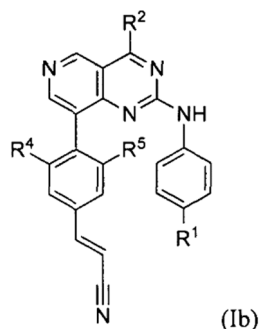
[0062] En ciertas realizaciones del compuesto de Fórmula (Ia), R^1 es $-H$, $-CN$, $-O-C_{1-6}$ alquilo, halo C_{1-3} alquilo o halógeno. En ciertas realizaciones del compuesto de Fórmula (Ia), R^1 es $-H$, $-CN$, $-O-C_1-C_3$ alquilo, $-CF_3$, o halógeno. En ciertas realizaciones del compuesto de Fórmula (Ia), R^1 es $-CN$.

[0063] En ciertas realizaciones de Fórmula (Ia), R^4 y R^5 son cada uno independientemente C_1-C_3 alquilo; R^2 es $-H$, $-NR^aR^b$, o $-OH$; y R^1 es $-H$, $-CN$, $-O-C_{1-6}$ alquilo, halo C_{1-3} alquilo o halógeno.

[0064] En ciertas realizaciones de Fórmula (Ia), R^4 y R^5 son cada uno independientemente C_1-C_3 alquilo; R^2 es $-NH_2$ o $-OH$; y R^1 es $-H$, $-CN$, $-O-C_1-C_3$ alquilo, $-CF_3$, o halógeno.

[0065] Se entiende que cualquier variable descrita en este documento con referencia a la Fórmula (Ia) se puede combinar de la misma manera como si todas y cada una de las combinaciones de variables fueran enumeradas específica e individualmente.

[0066] En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (Ib):



o un tautómero de los mismos; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 , R^2 , R^4 y R^5 son como se definieron previamente. Las descripciones indicadas en este documento para la Fórmula (I), cuando corresponda, también se aplican a la Fórmula (Ib).

[0067] En ciertas realizaciones del compuesto de Fórmula (Ib), R^4 y R^5 son cada uno independientemente halógeno, $-O-C_{1-6}$ alquilo, o C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{20} . En ciertas realizaciones del compuesto de Fórmula (Ib), R^4 y R^5 son cada uno independientemente C_1-C_3 alquilo. En ciertas realizaciones del compuesto de Fórmula (Ib), R^4 y R^5 son $-CH_3$.

[0068] En ciertas realizaciones del compuesto de Fórmula (Ib), R^2 es $-H$, $-NR^aR^b$, o $-OH$. En ciertas realizaciones del compuesto de Fórmula (Ib), R^2 es $-NH_2$ o $-OH$. En ciertas realizaciones del compuesto de Fórmula (Ib), R^2 es NH_2 .

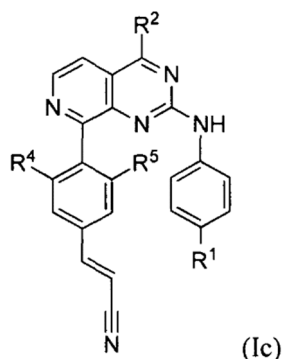
[0069] En ciertas realizaciones del compuesto de Fórmula (Ib), R^1 es $-H$, $-CN$, $-O-C_{1-6}$ alquilo, halo C_{1-3} alquilo o halógeno. En ciertas realizaciones del compuesto de Fórmula (Ib), R^1 es $-H$, $-CN$, $-O-C_1-C_3$ alquilo, $-CF_3$, o halógeno. En ciertas realizaciones del compuesto de Fórmula (Ib), R^1 es $-CN$.

[0070] En ciertas realizaciones del compuesto de Fórmula (Ib), R^4 y R^5 son cada uno independientemente C_1-C_3 alquilo; R^2 es $-H$, $-NR^aR^b$, o $-OH$; y R^1 es $-H$, $-CN$, $-O-C_{1-6}$ alquilo, halo C_{1-3} alquilo o halógeno.

[0071] En ciertas realizaciones del compuesto de Fórmula (Ib), R^4 y R^5 son cada uno independientemente C_1-C_3 alquilo; R^2 es $-NH_2$ o $-OH$; y R^1 es $-H$, $-CN$, $-O-C_1-C_3$ alquilo, $-CF_3$, o halógeno.

[0072] Se entiende que cualquier variable descrita en el presente documento con referencia a la Fórmula (Ib) se puede combinar de la misma manera si todas y cada una de las combinaciones de variables se incluyeran específica e individualmente.

[0073] En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (Ic):



o un tautómero de los mismos; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 , R^2 , R^4 y R^5 son como se definieron previamente. Las descripciones indicadas en este documento para la Fórmula (I), cuando corresponda, también se aplican a la Fórmula (Ic).

[0074] En ciertas realizaciones del compuesto de Fórmula (Ic), R^4 y R^5 son cada uno independientemente halógeno, $-O-C_{1-6}$ alquilo, o C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{20} . En ciertas realizaciones del compuesto de Fórmula (Ic), R^4 y R^5 son cada uno independientemente C_1-C_3 alquilo. En ciertas realizaciones del compuesto de Fórmula (Ic), R^4 y R^5 son $-CH_3$.

[0075] En ciertas realizaciones del compuesto de Fórmula (Ic), R^2 es $-H$, $-NR^aR^b$, o $-OH$. En ciertas realizaciones del compuesto de Fórmula (Ic), R^2 es $-NH_2$ o $-OH$. En ciertas realizaciones del compuesto de Fórmula (Ic), R^2 es NH_2 .

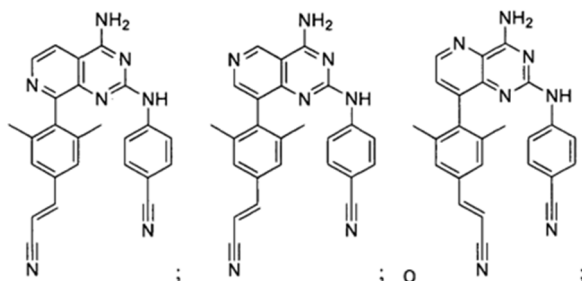
[0076] En ciertas realizaciones del compuesto de Fórmula (Ic), R^1 es $-H$, $-CN$, $-O-C_{1-6}$ alquilo, halo C_1-C_3 alquilo o halógeno. En ciertas realizaciones del compuesto de Fórmula (Ic), R^1 es $-H$, $-CN$, $-O-C_1-C_3$ alquilo, $-CF_3$, o halógeno. En ciertas realizaciones del compuesto de Fórmula (Ic), R^1 es $-CN$.

[0077] En ciertas realizaciones del compuesto de Fórmula (Ic), R^4 y R^5 son cada uno independientemente C_1-C_3 alquilo; R^2 es $-H$, $-NR^aR^b$, o $-OH$; y R^1 es $-H$, $-CN$, $-O-C_{1-6}$ alquilo, halo C_1-C_3 alquilo o halógeno.

[0078] En ciertas realizaciones del compuesto de Fórmula (Ic), R^4 y R^5 son cada uno independientemente C_1-C_3 alquilo; R^2 es $-NH_2$ o $-OH$; y R^1 es $-H$, $-CN$, $-O-C_1-C_3$ alquilo, $-CF_3$, o halógeno.

[0079] Se entiende que cualquier variable descrita en el presente documento con referencia a la Fórmula (Ic) se puede combinar de la misma manera si todas y cada una de las combinaciones de variables se incluyeran específica e individualmente.

[0080] En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es:



o un tautómero de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Composiciones farmacéuticas

[0081] Las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos descritos en el presente documento, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden prepararse con vehículos convencionales (por ejemplo, ingrediente inactivo o material excipiente) que pueden seleccionarse de acuerdo con la práctica habitual. Las tabletas 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 diferente a la oral,

generalmente pueden ser isotónicas. Todas las composiciones pueden contener opcionalmente excipientes tales 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 la dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmethylcelulosa, ácido esteárico y similares. En ciertas realizaciones, la composición se describe 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.

[0082] Si bien 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 al menos un compuesto de fórmula (I), junto con uno o más vehículos aceptables y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. En una realización, la composición farmacéutica comprende un compuesto de fórmula (I), o un tautómero o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, un vehículo farmacéuticamente aceptable y otro ingrediente terapéutico. Los portadores son "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la composición y son fisiológicamente inocuos para el receptor de los mismos.

[0083] Las composiciones incluyen aquellas adecuadas para diversas vías de administración, incluida la administración oral. Las composiciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por 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 de sus sales farmacéuticas) con uno o más ingredientes inactivos (por ejemplo, un vehículo, un excipiente farmacéutico, etc.). Las composiciones pueden prepararse asociando de manera uniforme e íntima 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, Edición 21, Lippincott Williams y Wilkins, Filadelfia, Pa., 2006.

[0084] Las composiciones descritas en el presente documento que son adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas (una forma de dosificación unitaria) que incluyen, entre otras, cápsulas, sellos o tabletas, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo.

[0085] Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden uno o más compuestos descritos en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, junto con uno o más vehículos 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 deseado. Cuando se usan para uso oral, por ejemplo, pueden prepararse tabletas, troscos, pastillas, suspensiones acuosas o de aceite, 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 que incluyen agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, para proporcionar una preparación sabrosa. Las tabletas que contienen el ingrediente activo en mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable no tóxico que son adecuadas para la fabricación de tabletas son aceptables. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como calcio o carbonato de sodio, lactosa, lactosa monohidrato, croscarmelosa de sodio, povidona, calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegración, tales como almidón de maíz o ácido alginico; agentes aglutinantes, tales como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas, incluida la microencapsulación para retrasar la desintegración y la adsorción en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

[0086] La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con los ingredientes inactivos para producir una forma de dosificación puede variar dependiendo del sujeto de 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 5 a aproximadamente 95% del total de composiciones (peso: peso).

[0087] Debe entenderse que, además de los ingredientes mencionados en particular 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 la administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

[0088] En ciertas realizaciones, una composición que comprende un ingrediente activo descrito en el presente documento (un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) en una variación no contiene un agente que afecte la velocidad a la que se metaboliza el ingrediente activo. Por lo 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 este documento 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 fórmula (I).

Métodos de uso

[0089] 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.

[0090] En el presente documento se describe un método para inhibir una transcriptasa inversa del VIH en un individuo que lo necesite, que comprende administrar un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al individuo. En ciertas realizaciones, el individuo que lo necesita es un ser humano que ha sido infectado con VIH. En ciertas realizaciones, el individuo que lo necesita es un ser humano que ha sido infectado con VIH pero que no ha desarrollado SIDA. En ciertas realizaciones, el individuo que lo necesita es un individuo en riesgo de desarrollar SIDA. En ciertas realizaciones, el individuo que lo necesita es un ser humano que ha sido infectado con VIH y que ha desarrollado SIDA. En ciertas realizaciones de los métodos descritos en el presente documento, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra al individuo por separado, secuencial o simultáneamente con otro ingrediente activo para tratar el VIH, como los compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, Inhibidores no nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de los nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la gp41, inhibidores de la GX41, inhibidores de la gp120, inhibidores de la CCR5, inhibidores de la polimerización de la cápside y otros medicamentos para tratar el VIH, y combinaciones de los mismos.

[0091] En ciertas realizaciones, se describe un método para tratar o prevenir una infección viral del VIH en un individuo (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al individuo.

[0092] En ciertas realizaciones, se describe un método para inhibir la replicación del virus VIH, tratar el SIDA o retrasar la aparición del SIDA en un individuo (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar un compuesto de cualquier fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al individuo.

[0093] En ciertas realizaciones, se describe un método para prevenir una infección por VIH en un individuo (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al individuo.

[0094] 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 que están asociados con la contratación del virus del VIH.

[0095] En ciertas realizaciones, se describe un método para tratar una infección por VIH en un individuo (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al individuo. En ciertas realizaciones, un método para tratar una infección por VIH en un individuo (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar al individuo que lo necesita 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 en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de nucleótidos del VIH de la reversa transcriptasa, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la gp41, inhibidores de la CXCR4, inhibidores de la gp120, inhibidores de la CCR5, inhibidores de la polimerización de la cápside y otros fármacos para el tratamiento del VIH, y se describen combinaciones de los mismos.

[0096] En ciertas realizaciones, se describe un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia médica de una infección viral de VIH (por ejemplo, VIH-1 o la replicación del virus de VIH (por ejemplo, VIH-1) o el SIDA o retrasar la aparición del SIDA en un individuo (por ejemplo, un ser humano).

[0097] En ciertas realizaciones, un compuesto de cualquiera de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la fabricación de un medicamento para tratar una infección viral del VIH o la replicación del virus VIH o el SIDA o retrasar la aparición del SIDA en un individuo (por ejemplo, un humano) se divulga. Una realización se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por VIH o SIDA o para uso en el tratamiento terapéutico o para retrasar la aparición del SIDA.

[0098] En ciertas realizaciones, se describe 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 ser humano). En ciertas realizaciones, se describe un compuesto de cualquiera de la fórmula (I), o

una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por el virus del VIH.

[0099] En ciertas realizaciones, en los métodos de uso, la administración es a un individuo (por ejemplo, un ser humano) que necesita el tratamiento. En ciertas realizaciones, en los métodos de uso, la administración es a un individuo (por ejemplo, un ser humano) que está en riesgo de desarrollar SIDA.

[0100] En este documento se describe un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia. En una realización, el compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se usa en un método para tratar una infección viral del VIH o la replicación del virus VIH o el SIDA o retrasar la aparición del SIDA en un individuo (por ejemplo, un humano).

[0101] También se describe en la presente memoria un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para tratar o prevenir el VIH en un individuo que lo necesite. En ciertas realizaciones, el individuo que lo necesita es un ser humano que ha sido infectado con VIH. En ciertas realizaciones, el individuo que lo necesita es un ser humano que ha sido infectado con VIH pero que no ha desarrollado SIDA. En ciertas realizaciones, el individuo que lo necesita es un individuo en riesgo de desarrollar SIDA. En ciertas realizaciones, el individuo que lo necesita es un ser humano que ha sido infectado con VIH y que ha desarrollado SIDA.

[0102] En el presente documento también se describe un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento terapéutico o para retrasar la aparición del SIDA.

[0103] En el presente documento también se describe un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por VIH.

[0104] 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

[0105] Uno o más compuestos descritos en el presente documento que son de Fórmula (I) (también denominados en este documento 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 descritos están biodisponibles por vía oral y pueden dosificarse por vía oral.

Regimen de dosificación

[0106] 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 deseado, tal como al menos aproximadamente un mes, al menos aproximadamente 2 meses, al menos unos 3 meses, al menos unos 6 meses, o al menos unos 12 meses o más. En una variación, el compuesto se administra en un horario diario o intermitente durante la vida del individuo.

[0107] La dosis o frecuencia de dosificación de un compuesto de Fórmula (I) se puede ajustar a lo largo del tratamiento, según el criterio del médico que administra.

[0108] El compuesto se puede administrar a un individuo (por ejemplo, un ser humano) en una cantidad eficaz. En ciertas realizaciones, el compuesto se administra una vez al día.

[0109] Un compuesto como se describe en el presente documento (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

[0110] En ciertas realizaciones, se describen compuestos para uso en un método para tratar o prevenir una infección por VIH en un ser humano que tiene o corre el riesgo de tener la infección, que comprende administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales. En una realización, se describen compuestos para uso en un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, que comprende administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto

descrito en el presente documento, 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.

[0111] En ciertas realizaciones, la presente divulgación se refiere a compuestos para uso en un método para tratar una infección por VIH, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales que son adecuados para tratar una infección por VIH.

[0112] En el presente documento también se describe un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro ingrediente activo para tratar el VIH, para 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 en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de los nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, 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.

[0113] En el presente documento también se describe un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para 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 en compuestos que inhiben la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de los nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de los nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de 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.

[0114] Un compuesto como se describe en el presente documento (por ejemplo, cualquier compuesto de Fórmula (I)) se puede combinar 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).

[0115] En una realización, se describen composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0116] En una realización, se describen kits que comprenden un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres).

[0117] 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 en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos del VIH de transcriptasa inversa, nucleósidos del VIH o inhibidores de nucleótidos de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH. Inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, inhibidores de la entrada del VIH (por ejemplo, inhibidores de CCR5, inhibidores de la gp41 (es decir, inhibidores de la fusión) e inhibidores de la unión a CD4), inhibidores de la CXCR4, inhibidores de la gp120, inhibidores de la 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 la BRD4), compuestos dirigidos a la cápside del VIH ("inhibidores de la cápside"; por ejemplo, inhibidores de la polimerización de la cápside o compuestos disruptores de la cápside, inhibidores de la nucleótida p7 (NCp7) del VIH, inhibidores de la proteína de la cápside p24 del VIH), potenciadores farmacocinéticos, terapias basadas en el sistema inmunitario (p.ej., moduladores Pd-1, moduladores de Pd-L1, moduladores de receptores de peaje, agonistas de IL-15), anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos" (por ejemplo, DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, Derivados de Fab), incluidos los dirigidos a VIH gp120 o gp41, medicamentos de combinación para el VIH, inhibidores de la proteína de la matriz del VIH p17, antagonistas de IL-13, moduladores peptidil-prolil cis-trans isomerasa A, inhibidores de proteína disulfuro isomerasa, antagonistas del receptor del complemento C5a, inhibidores de ADN metiltransferasa, moduladores del VIH vif, inhibidores del factor de infectividad viral VIH-1, inhibidores de la proteína TAT, moduladores del VIH 1 Nef, moduladores Hck tirosina quinasa, inhibidores del linaje mixto quinasa-3 (MLK-3), inhibidores de proteína Rev, antagonistas de integrina, moduladores de factor de empalme de nucleoproteína, dominio COMM que contiene moduladores de proteína 1, inhibidores de VIH Ribonucleasa H, moduladores de Retrociclina, inhibidores de CDK-9, inhibidores dendríticos de ICAM-3 que no contienen la inintegrina 1, 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 dependientes de ciclina, estimuladores de la cinasa dependientes de la proproteína, estimuladores PC9

de convertasa de proproteína, inhibidores de DDX3X de helicasa ARN dependiente de ATP, inhibidores del complejo de cebado de la transcriptasa inversa, inhibidores de PI3K, compuestos como los descritos en WO 2013/006738 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (Universidad de 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 WO 2012/003498 (Gilead Sciences) y WO 2013/006792 (Pharma Resources), y otros fármacos para el tratamiento del VIH, y sus combinaciones.

[0118] En ciertas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos del VIH de transcriptasa inversa, nucleósidos del VIH o inhibidores de nucleótidos de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa VIH de sitios no catalíticos (o alostéricos), potenciadores farmacocinéticos y combinaciones de los mismos.

[0119] En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) se formula como una tableta, que puede contener opcionalmente uno o más compuestos útiles para tratar el VIH. En ciertas realizaciones, la tableta puede contener otro ingrediente activo para tratar el VIH, como los inhibidores de la proteasa del VIH, los inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, los nucleósidos del VIH o los inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa, los inhibidores de la integrasa del VIH, los inhibidores de la integrasa del VIH. Inhibidores de la integrasa del sitio catalítico (o alostérico), potenciadores farmacocinéticos y combinaciones de los mismos.

[0120] 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 combinados seleccionados del grupo que consiste en 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 proteasa del VIH seleccionados entre el grupo que consiste en 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 nucleósidos o no nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa seleccionados del grupo que consiste en delavirdina, mesilato de delavirdina, nevirapina, etravirina, dapivirina, doravirina, rilpivirina, efavirenz, KM-023, VM-1500, lentinan y AIC- 292;

(4) Inhibidores de nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa seleccionados del grupo que consiste en VIDEX® y VIDEX® EC (didanosina, ddl), zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, censavudina, abacavir, abacavir sulfato, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, fosfazida, 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, and festinavir;

(5) Inhibidores de la integrasa del VIH seleccionados del grupo que consiste en la curcumina, derivados de la curcumina, ácido chicórico, derivados del ácido chicórico, ácido 3,5-descaicoquinínico, derivados del ácido 3,5-descafeilquinámico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, éster fenético del ácido cafeico, derivados del éster fenético del ácido cafeico, tirofostina, derivados de la tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, raltegravir, elvitegravir, dolutegravir y andcabotegravir;

(6) Inhibidores de la integrasa (NCINI) del sitio no catalítico del VIH, o alostéricos, seleccionados del grupo que consiste en CX-05168, CX-05045 y CX-14442;

(7) Inhibidores de la gp41 del VIH seleccionados del grupo que consiste en enfuvirtida, sifuvirtida y albuvirtida;

(8) Inhibidores de la entrada del VIH seleccionados del grupo que consiste en ceniciviroc;

(9) Inhibidores de la gp120 del VIH seleccionados del grupo que consiste en Radha-108 (Receptol) y BMS-663068;

(10) Inhibidores de CCR5 seleccionados del grupo que consiste en aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, ceniciviroc, PRO-140, Adaptavir (RAP-101), TBR-220 (TAK-220) y vMIP (Haimipu);

(11) Inhibidores de la unión a CD4 seleccionados del grupo que consiste en ibalizumab;

(12) Inhibidores de CXCR4 seleccionados del grupo que consiste en plerixafor, ALT-1188, vMIP y Haimipu;

(13) potenciadores farmacocinéticos seleccionados del grupo que consiste en cobicistat y ritonavir;

(14) Terapias basadas en el sistema inmunitario seleccionadas del grupo que consiste en dermaVir,

interleucina-7, lexgenleuceI-T (VRX-496), plaquenil (hidroxicloroquina), proleukina (aldesleucina, IL-2), interferón alfa, interferón alfa-2b, interferón alfa-n3, interferón pegilado alfa, interferón gamma, hidroxiurea, micofenolato mofetilo (MPA) y su derivado éster micofenolato mofetilo (MMF), WF-10, ribavirina, IL-2, IL-2 XL, IL-12, polímero de polietileno. (PEI), Gepon, VGV-1, MOR-22, BMS-936559, moduladores de los receptores de tipo de llamada (tlr1, tlr2, tlr³, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr8, tlr¹⁰, tlr¹¹, tlr¹¹, tlr8, tlr8, tlr8, tlr8, tlr8, tlr8, tlr8, tlr8, tlr8, tlr8, rintatolimod e IR-103;

(15) Vacunas contra el VIH seleccionadas del grupo que consiste en vacunas de péptidos, vacunas de proteínas de subunidades recombinantes, vacunas de vector vivo, vacunas de ADN, vacunas de partículas similares a virus (vacuna de pseudovirión), vacunas de péptidos derivadas de CD4, combinaciones de vacunas, rgp120 (AIDSVCX)), ALVAC VIH (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 recombinante de ADN de hoja múltiple (rAd5), Pennvax-G, VRC-VIIH MAB060-00-AB, AVX-101, vacuna de Tat Oyi, AVX-201, VIH-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, vacunas adyuvadas con poli-ICLC, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), AGS-004, gp140[delta]V2.TV1 + MF-59, vacuna rVSVIN VIH-1 gag, vacuna SeV-Gag, AT-20, DNK-4, Ad35-GRIN/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NYVAC-VIH-PT1, NYVAC-VIH-PT4, ADN-VIH-PT123, Vichrepol, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, ThV-01, TUTI-16, VGX-3300, TVI-VIH-1, Ad-4 (Ad4-env Clade C + Ad4-mGag), EN41-UGR7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, TL-01, SAV-001, AE -H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR y ADN-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505):

(16) Anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a los anticuerpos" (como DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, derivados de Fab) que incluyen BMS-936559, TMB-360 y los que se dirigen al VIH gp120 o gp41 seleccionado del grupo que consiste en 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 en inhibidores de la histona desacetilasa, tales como Romidepsin, vorinostat, panobinostat; inhibidores del proteasoma como el velcade; activadores de la proteína quinasa C (PKC), tales 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 en azodicarbonamida;

(19) Inhibidores de la maduración del VIH seleccionados del grupo que consiste en BMS-955176 y GSK-2838232:

(20) Inhibidores de PI3K seleccionados del grupo que consiste en idelalisib, AZD-8186, buparlisib, CLR-457, pictilisib, neratinib, rigosertib, rigosertib sódico, EN-3342, TGR-1202, alpelisib, duvelisib, UCB-5857, taselisib, XL-765, geda-tolisib, 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 puquintinib, 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 descritos en WO 2004/096286 (Gilead Sciences), WO 2006/110157 (Gilead Sciences), WO 2006/015261 (Gilead Sciences), WO 2013/006738 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (Universidad de 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 WO 2012/003498 (Gilead Sciences): y

(22) otros fármacos para tratar el VIH seleccionados del grupo que consiste en TR-452, MK-8591, REP 9, CYT-107, alisporivir, NOV-205, IND-02, metenkefalin, PGN-007, Acemannan, Gamimune, SCY-635, prolantina, ácido 1,5-dicidafloquinámico, 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).

[0121] En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con tres agentes terapéuticos adicionales. En realizaciones adicionales, un compuesto descrito en el presente documento, 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 descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de nucleósidos o nucleótidos de VIH de la transcriptasa inversa y un inhibidor de nucleósidos de VIH de la transcriptasa inversa. En otra realización específica, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, y un compuesto que inhibe la proteasa del VIH. En una realización adicional, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor

de nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido del VIH y un compuesto que inhibe la proteasa del VIH. En una realización adicional, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de nucleósidos o nucleótidos de VIH de la transcriptasa inversa, un inhibidor de nucleótidos no de nucleósidos del VIH y un potenciador farmacocinético. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con al menos un inhibidor de nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, un inhibidor de la integrasa y un potenciador farmacocinético. En otra realización, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos inhibidores de nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa.

[0122] En una realización particular, un compuesto descrito aquí, 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®, sulfato de abacavir + lamivudina, ABC + 3TC), Trizivir® (sulfato de abacavir + zidovudina + lamivudina, ABC + AZT + 3TC), adefovir dipivoxil, Stribild® (elvitegravir + cobicistat + tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina), rilpivirina, rilpivirina hidrocloreto, 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, dolutegravir, elvitegravir, Aluvia® (Kaletra®, lopinavir+ritonavir), ritonavir, emtricitabina, atazanavir sulfato + ritonavir, darunavir, lamivudina, Prolastin, fosamprenavir, fosamprenavir calcio, efavirenz, Combivir® (zidovudina + lamivudina, AZT + 3TC), etravirina, nelfinavir, melato de nelfinavir, interferón, didanosina, estavudina, indinavir, indinavir sulfato, tenofovir + lamivudina, zidovudina, nevirapina, saquinavir, saquinavir mesilato, aldesleucina, zalcitabina, tipranavir, amprenavir, delavirdina, delavirdina mesilato, Radha-108 (Receptol), Hiviral, lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato; tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida y tenofovir alafenamida hemifumarato.

[0123] En una realización particular, un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemihumarato, tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida hemifumarato.

[0124] En una realización particular, un compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se combina con tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida o tenofovir alafena-hemihumarato.

[0125] En una realización particular, un compuesto descrito aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida, y hemofumarato de alafenamida tenofovir y un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en emtricitabina y lamivudina.

[0126] En una realización particular, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: 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.

[0127] En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, 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 descrito en el presente documento, 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 descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 10 mg de fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se combina con 25 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. Un compuesto como se describe en este documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I)) se puede combinar con los agentes descritos en este documento en cualquier dosis de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 10 mg a 500 mg de compuesto) igual que si cada combinación de dosis es específicamente e individualmente enumerada.

[0128] En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, 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 descrito en el presente documento, 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 descrito en el presente documento, 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 describe en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I)) se puede combinar con los agentes descritos en este documento en cualquier dosis de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 10 mg a 500 mg de compuesto) de la misma manera que si cada combinación de las dosis se enumeró específica e individualmente.

[0129] En ciertas realizaciones, cuando un compuesto descrito en el presente documento se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales como se describió anteriormente, los componentes de la composición se administran como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra de forma secuencial, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones.

[0130] En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales en una forma de dosificación unitaria para administración simultánea a un paciente, por ejemplo, como una forma de dosificación sólida para administración oral.

[0131] En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en este documento se administra con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La administración conjunta de un compuesto descrito en el presente documento con uno o más agentes terapéuticos adicionales generalmente se refiere a la administración simultánea o secuencial de un compuesto descrito en el presente documento y uno o más agentes terapéuticos adicionales, de modo que las cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto descrito en el presente documento y uno o más agentes terapéuticos adicionales están presentes en el cuerpo del paciente.

[0132] La administración conjunta incluye la administración de dosis unitarias de los compuestos descritos aquí antes o después de la administración de dosis unitarias de uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, la administración del compuesto descrito aquí en segundos, minutos u horas de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una dosis unitaria de un compuesto descrito en este documento se administra primero, seguida en segundos o minutos por la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Alternativamente, en otras realizaciones, primero se administra una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguida de la administración de una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento en segundos o minutos. En algunas realizaciones, una dosis unitaria de un compuesto descrito en este documento se administra primero, seguida, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), mediante la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, primero se administra una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguidos, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), mediante la administración de una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento.

[0133] En ciertas realizaciones, se proporcionan compuestos para uso en un método para tratar o prevenir una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, que comprende administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales. En una realización, se proporcionan compuestos para uso en un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o corren el riesgo de tener la infección, que comprende administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, 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.

[0134] En una realización, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales. Se proporcionan agentes y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0135] En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos para uso en un método para tratar una infección por VIH, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, 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.

[0136] En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con tres agentes terapéuticos adicionales. En realizaciones adicionales, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con cuatro agentes terapéuticos adicionales. 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.

Administración de la terapia de combinación del VIH

[0137] En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en este documento se administra con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La administración conjunta de un compuesto descrito en el presente documento con uno o más agentes terapéuticos adicionales generalmente se refiere a la administración simultánea o secuencial de un compuesto descrito en el presente documento y uno o más agentes terapéuticos adicionales, de manera tal que las cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto descrito en el presente documento y uno o más agentes terapéuticos adicionales están presentes en el cuerpo del paciente. Cuando se administra de forma secuencial, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones.

[0138] La administración conjunta incluye la administración de dosis unitarias de los compuestos descritos aquí antes o después de la administración de dosis unitarias de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, el compuesto descrito en el presente documento puede administrarse en segundos, minutos u horas después de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, una dosis unitaria de un compuesto descrito en este documento se administra primero, seguida en segundos o minutos por la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Alternativamente, primero se administra una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguida de la administración de una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento en segundos o minutos. En otras realizaciones, una dosis unitaria de un compuesto descrito en este documento se administra primero, seguida, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), mediante la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones más, primero se administra una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguidos, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), mediante la administración de una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento.

[0139] En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales en una forma de dosificación unitaria para la administración simultánea a un paciente, por ejemplo, como una forma de dosificación sólida para la administración oral.

[0140] En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) se formula como una tableta, que puede contener opcionalmente uno o más compuestos útiles para tratar el VIH. En ciertas realizaciones, la tableta puede contener otro ingrediente activo para tratar el VIH, como los inhibidores de la proteasa del VIH, los inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, los nucleósidos del VIH o los inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa reversa, los inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio catalítico (o alostérico), potenciadores farmacocinéticos y combinaciones de los mismos.

[0141] En ciertas realizaciones, tales comprimidos son adecuados para la dosificación una vez al día.

Terapia combinada de VIH

[0142] 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 en medicamentos de combinación para el VIH, otros medicamentos para tratar el VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores del VIH no nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa inversa, inhibidores nucleósidos del VIH o nucleótidos de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico del VIH (o alquilérico), 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 inmunitario, Inhibidores de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a los anticuerpos", inhibidores de la proteína de la matriz del VIH p17, antagonistas de la IL-13, moduladores peptidil-prolil cis-trans isomerasa A, inhibidores de la proteína disulfuro isomerasa, antagonistas del receptor complemento C5a, Inhibidor de la ADN metiltransferasa, moduladores del gen VIH vif, antagonistas de la dimerización Vif, inhibidores del factor de infectividad viral VIH-1, inhibidores TAT de proteínas, moduladores de Nef de VIH-1, moduladores de tirosina quinasa Hck, inhibidores de empalme de linaje mixto 3 (MLK-3), inhibidores de empalme de VIH-1, inhibidores de proteínas Rev, antagonistas de integrinas, inhibidores de nucleoproteínas, moduladores de factor de empalme, proteína COMM que contiene moduladores de dominio COMM 1, inhibidores de la ribonucleasa H del VIH, moduladores de la retrociclina, inhibidores de la CDK-9, inhibidores de la nointegrina 1 que atrapan la ICAM-3 dendrítica, inhibidores de la proteína GAG del VIH, inhibidores de la proteína POL del VIH, inhibidores de la proteína POL del complemento, inhibidores de la ubiquitina-ligasa, inhibidores de la cinasa deoxicitidina, inhibidores de cinasa dependientes de ciclina, estimuladores de la proteína convertasa PC9, inhibidores de la DDTP3X de la helicasa del ARN dependiente de la ATP, inhibidores del complejo de cebado de la transcriptasa inversa, inhibidores de la G6PD y NADH-oxidasa, potenciadores farmacocinéticos, terapia génica del VIH, vacunas contra el VIH, y combinaciones de las mismas.

Fármacos combinados contra el VIH

[0143] Los ejemplos de fármacos de combinación incluyen ATRIPLA® (efavirenz, tenofovir disoproxil fumarato y

emtricitabina); COMPLERA® (EVIPLERA®; rilpivirina, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); STRIBILD® (elvitegravir, co-bicistato, 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®; sulfato de abacavir y lamivudina; ABC + 3TC); KALETRA® (ALUVIA®; lopinavir and ritonavir); TRIUMEQ® (dolutegravir, abacavir y lamivudina); TRIZIVIR® (sulfato de abacavir, zidovudina y lamivudina; ABC + AZT + 3TC); atazanavir y cobicistat; sulfato de atazanavir y cobicistat; sulfato de atazanavir y ritonavir; darunavir y cobicistat; dolutegravir y rilpivirina; dolutegravir y clorhidrato de rilpivirina; dolutegravir, sulfato de abacavir 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 romidepsina; y APH- 0812.

Otros fármacos contra el VIH

[0144] Los ejemplos de otros fármacos para el tratamiento del VIH incluyen acemanano, alisporivir, BanLec, deferiprona, Gamimune, metenkefalin, naltrexona, Prolastin, REP 9, RPI-MN, VSSP, H1 viral, SB-728-T, 1,5-ácido dicafeoilquinico, rHIV7-shl- 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

[0145] Entre los ejemplos de inhibidores de la proteasa del VIH se incluyen amprenavir, atazanavir, brexanavir, darunavir, fosamprenavir, calcio de fosamprenavir, 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

[0146] Los ejemplos de inhibidores no nucleosídicos o no nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH incluyen dapivirina, delavirdina, mesilato de delavirdina, doravirina, efavirenz, etravirina, lentinan, nevirapina, rilpivirina, AIC-292, KM-023 y VM- 1500.

[0147] Los ejemplos de inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos del VIH de la transcriptasa inversa incluyen adefovir, adefovir dipivoxil, emtricitabina, tenofovir, tenofovir alafenamida, tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, VIDEX® and VIDEX EC® (didanosina, ddl), abacavir, abacavir sulfato, alovudina, apricitabina, censavudina, didanosina, elvicitabina, festinavir, fosalvudina tidoxil, fozivudina tidoxil, lamivudina, fosfazida, estavudina, zalcitabina, zidovudina, y KP-1461.

Inhibidores de la integrasa del VIH

[0148] 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, éster fenetílico ácido cafeico, derivados del éster fenetílico ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, raltegravir, dolutegravir, JTK-351 y cabotegravir.

[0149] Los ejemplos de inhibidores de la integrasa (NCINI) del sitio no catalítico del VIH, o alostéricos, incluyen CX-05045, CX-05168, T-169 y CX-14442.

Inhibidores de entrada del VIH

[0150] Los ejemplos de inhibidores de la entrada (fusión) del VIH incluyen cenicriviroc, inhibidores de CCR5, inhibidores de gp41, inhibidores de la unión a CD4, inhibidores de gp120 e inhibidores de CXCR4.

[0151] Los ejemplos de inhibidores de CCR5 incluyen aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, cenicriviroc, PRO-140, adaptavir (RAP-101), nifeviroc (TD-0232), TD-0680 y vMIP (Haimipu).

[0152] Los ejemplos de inhibidores de gp41 incluyen albuvirtida, enfuvirtida y sifuvirtida.

[0153] Los ejemplos de inhibidores de la unión a CD4 incluyen ibalizumab.

[0154] Los ejemplos de inhibidores de gp120 incluyen Radha-108 (receptol) y BMS-663068.

[0155] Los ejemplos de inhibidores de CXCR4 incluyen plerixafor y vMIP (Haimipu).

5 *Inhibidores de la maduración del VIH*

[0156] Los ejemplos de inhibidores de la maduración del VIH incluyen BMS-955176 y GSK-2838232.

Agentes de inversión de latencia

10 **[0157]** Los ejemplos de agentes de reversión de latencia incluyen inhibidores de histona desacetilasa (HDAC), inhibidores de proteasoma tales como velcade, activadores de proteína quinasa C (PKC), inhibidores de BET-bromodominio 4 (BRD4), ionomicina, PMA, SAHA (ácido suberanilohidroxámico, o suberoilo, anilida y ácido hidroxámico), IL-15, JQ1, disulfiram, anfotericina B y GSK-343.

15 **[0158]** Los ejemplos de inhibidores de HDAC incluyen romidepsina, vorinostat y panobinostat.

[0159] Los ejemplos de activadores de PKC incluyen indolactama, prostratina, ingenol B y DAG-lactonas.

20 *Inhibidores de la cápsida*

[0160] Los ejemplos de inhibidores de la cápsida incluyen inhibidores de polimerización de la cápsida o compuestos disruptores de la cápsida, inhibidores de la nucleocápsida p7 del VIH (NCp7) tales como azodicarbonamida e inhibidores de la proteína de la cápsida p24 del VIH.

25 *Terapias de base inmune*

[0161] Los ejemplos de terapias basadas en el sistema inmunitario incluyen moduladores de receptores tipo peaje tales como tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, tlr10, tlr12 y tlr12; moduladores de la proteína 1 de la muerte celular programada (Pd-1); moduladores programados de muerte-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; hidroxiurea; micofenolato mofetilo (MPA) y su derivado éster micofenolato mofetilo (MMF); ribavirina; polímero de polietilenimina (PEI); gepon; rintatolimod; IL-12; WF-10; VGV-1; MOR-22; GS-9620; BMS-936559; e IR-103.

35 *Inhibidores de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)*

[0162] Los ejemplos de los inhibidores de PI3K incluyen idelalisib, alpelisib, buparlisib, CAI orotato, 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 los anticuerpos"

45 **[0163]** Los ejemplos de anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a los anticuerpos" incluyen DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, derivados Fab, BMS-936559, TMB-360, y aquellos dirigidos contra el VIH gp120 o gp41.

50 **[0164]** Los ejemplos de los que se dirigen al VIH gp120 o gp41 incluyen bavituximab, UB-421, C2F5, C2G12, C4E10, C2F5 + C2G12 + C4E10, 3-BNC-117, PGT145, MDX010 (ipilimumabab), VRC01, A32, 7B2, 10E8, VRC-07-523, MGD-014 y VRC07.

Mejoradores farmacocinéticos

55 **[0165]** Los ejemplos de potenciadores farmacocinéticos incluyen cobicistat y ritonavir.

Agentes terapéuticos adicionales

60 **[0166]** Los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen los compuestos descritos en los documentos WO 2004/096286 (Gilead Science), 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 US 20100143301

(Gilead Sciences).

Vacunas contra el VIH

[0167] Los ejemplos de vacunas contra el VIH incluyen vacunas peptídicas, vacunas con proteínas de subunidades recombinantes, vacunas de vector vivo, vacunas de ADN, vacunas peptídicas derivadas de CD4, combinaciones de vacunas, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC VIH (vCP1521)/AID-SVAX B/E (gp120)(RV144), vacuna monomérica gp120 VIH-1 subtipo C, Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, adenovirus-5 recombinante de ADN multiclade (rAd5), Pennvax-G, Pennvax-GP, VRC-VIH MAB060-00-AB, vacuna de VIH-TriMix-ARNm, VIH-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, vacunas adyuvadas con poli-ICLC, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), gp140[delta]V2.TV1 + MF-59, vacuna rVSVIN VIH-1 gag, vacuna SeV-Gag, AT-20, DNK-4, ad35-Grin/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NYVAC-VIH-PT1, NYVAC-VIH-PT4, ADN-VIH-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, TVI -VIH-1, Ad-4 (Ad4-env Clade C + Ad4-mGag), EN41-UGR7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, ADN-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505), MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, rcAD26.MOS1.VIH-Env, Ad26.Mod.VIH, AGS-004, AVX-101, AVX-201, PEP-6409, SAV-001, THV 01, TL-01, TUTI-16, VGX-3300, IHV-001 y vacunas de partículas similares a virus, como la vacuna contra pseudovirión.

Terapia combinada de VIH

[0168] En una realización particular, un compuesto descrito en este documento, 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; dipivoxil adefovir; cobicistat; emtricitabina; tenofovir; tenopovir disoproxil; tenofovir disoproxil fumarato; tenofovir alafenamida; hemofumarato de alafenamida tenofovir; TRIUMEQ® (dolutegravir, abacavir y lamivudina); dolutegravir, sulfato de abacavir y lamivudina; raltegravir; raltegravir y lamivudina; maraviroc; enfuvirtida; ALUVIA® (KALETRA®; lopinavir y ritonavir); COMBIVIR® (zidovudina y lamivudina; AZT + 3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; sulfato de abacavir y lamivudina; ABC + 3TC); TRIZIVIR® (sulfato de abacavir, zidovudina y lamivudina; ABC + AZT + 3TC); rilpivirina; clorhidrato de rilpivirina; sulfato de atazanavir y cobicistat; atazanavir y cobicistat; darunavir y cobicistat; atazanavir; sulfato de atazanavir; dolutegravir; elvitegravir; ritonavir; sulfato de atazanavir y ritonavir; darunavir; lamivudina; prolastina; fosamprenavir; fosamprenavir calcio efavirenz; etravirina; nelfinavir; nelfinavir mesilato; interferon; didanosina; estavudina; indinavir sulfato de indinavir; tenofovir y lamivudina; zidovudina; nevirapina; saquinavir; mesilato de saquinavir; aldesleucina; zalcitabina; tipranavir; amprenavir; delavirdina; mesilato de delavirdina; Radha-108 (receptol); Hlviral; lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato; efavirenz, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato; fosfacida; lamivudina, nevirapina y zidovudina; abacavir y abacavir sulfato.

[0169] En una realización específica, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa y un inhibidor no nucleósido del VIH de la transcriptasa inversa. En otra realización específica, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, y un compuesto que inhibe la proteasa del VIH. En una realización adicional, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de nucleósidos o nucleótidos de VIH de la transcriptasa inversa, un inhibidor de nucleósidos de la transcriptasa inversa de VIH y un potenciador farmacocinético. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con al menos un inhibidor de nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, un inhibidor de la integrasa y un potenciador farmacocinético. En otra realización, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos inhibidores de nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa.

[0170] En una realización particular, un compuesto descrito aquí, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se combina con sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemihumarato, tenofovir alafenamida, o tenofovir alafenamida hemifumarato.

[0171] En una realización particular, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida hemifumarato.

[0172] En una realización particular, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida, y hemofumarato de alafenamida tenofovir y un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en emtricitabina y lamivudina.

[0173] En una realización particular, un compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales

farmacéuticamente aceptables, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida y tenofovir alafenamida hemifumarato y un segundo agente terapéutico adicional, en el que el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina.

5 **[0174]** Un compuesto como se describe en el presente documento (por ejemplo, cualquier compuesto de Fórmula (I)) se puede combinar 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).

10 **[0175]** En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, 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 descrito en este documento, 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
15 30 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, o tenofovir alafenamida, y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito aquí, 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 descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combinan con 25 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, o tenofovir alafenamida, y 200 mg de emtricitabina. Un compuesto como se describe en
20 el presente documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I)) se puede combinar con los agentes proporcionados en este documento en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 50 mg a 500 mg de compuesto), de la misma manera que si cada combinación de la dosis se enumera específica e individualmente.

25 **[0176]** En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, 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 descrito en el presente documento, 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 descrito en el presente
30 documento, 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 describe en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I)) se puede combinar con los agentes proporcionados en este documento en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 50 mg a 500 mg de compuesto), de la misma manera que si cada combinación de las dosis se enumeró específica e individualmente.
35

[0177] En una realización, se proporcionan kits que comprenden un compuesto descrito aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres).

40 Kits y artículos de fabricación

[0178] La presente descripción 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 para su uso, por ejemplo,
45 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 los medios de almacenamiento electrónico (por ejemplo, un disco magnético o un disco óptico) que contienen instrucciones también son aceptables.

50 **[0179]** 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(es) contenedor(es) puede haber un aviso en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, cuyo aviso refleja la aprobación de la agencia para la fabricación, uso o venta para administración humana. Cada componente (si hay más de un
55 componente) puede empaquetarse en contenedores separados o algunos componentes pueden combinarse en un contenedor donde la reactividad cruzada y la vida útil lo permitan. Los kits pueden estar en formas de dosificación unitaria, paquetes a granel (por ejemplo, paquetes de dosis múltiples) o dosis subunitarias. Los kits también pueden incluir dosis unitarias múltiples de los compuestos e instrucciones de uso y se pueden empaquetar en cantidades suficientes para el almacenamiento y uso en farmacias (por ejemplo, farmacias de hospitales y farmacias de compuestos).
60

[0180] También se describen artículos de fabricación que comprenden una dosis unitaria de un compuesto de cualquiera de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en un envase adecuado para uso en los métodos descritos en el presente documento. El embalaje adecuado es conocido en la técnica e incluye, por ejemplo,
65 viales, recipientes, ampollas, botellas, frascos, envases flexibles y similares. Un artículo de fabricación puede además esterilizarse y/o sellarse.

[0181] La presente descripción también está dirigida a procesos e intermedios útiles para preparar los compuestos en cuestión o sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0182] Se encuentran disponibles muchas referencias generales que proporcionan esquemas y condiciones de síntesis química comúnmente conocidos, útiles para sintetizar los compuestos descritos (ver, por ejemplo, Smith, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 7ª edición, Wiley-Interscience, 2013.). *Angew. Chem.* En t. DE. 2014, 53, 2-21, proporciona una revisión del intercambio de fluoruro de azufre (VI), que también puede ser útil en los esquemas sintéticos.

[0183] Los compuestos como se describen en el presente documento pueden purificarse por cualquiera de los medios conocidos en la técnica, incluyendo medios cromatográficos, tales como cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), cromatografía preparativa de capa fina, cromatografía de columna flash y cromatografía de intercambio iónico. Se puede usar cualquier fase estacionaria adecuada, incluidas las fases normal y reversa, así como las resinas iónicas. Más típicamente, los compuestos descritos se purifican a través de gel de sílice y/o cromatografía de alúmina. Ver, por ejemplo, *Introducción a la cromatografía líquida moderna*, 2ª ed., ed. LR Snyder y JJ Kirkland, John Wiley and Sons, 1979; y *Thin Layer Chromatography*, E. Stahl (DE.), Springer-Verlag, Nueva York, 1969.

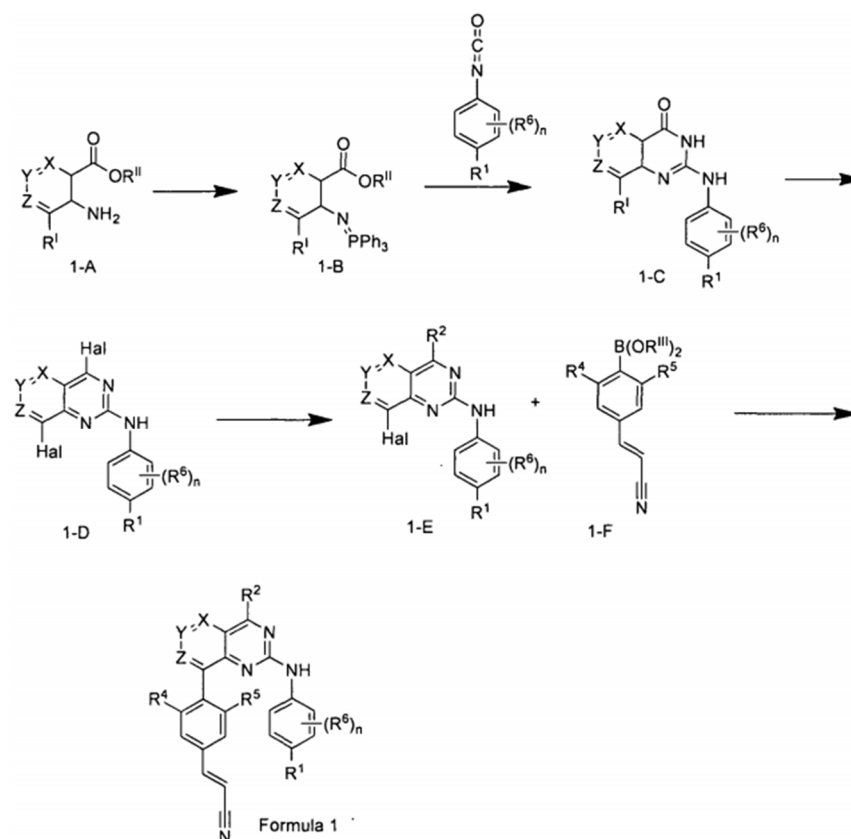
[0184] Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos en cuestión, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos de sensibilidad o reactividad en cualquiera de las moléculas en cuestión. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales como se describe en trabajos estándar, como TW Greene y PGM Wuts, *"Grupos protectores en síntesis orgánica"*, 4ª ed., Wiley, Nueva York 2006. Los grupos protectores se pueden eliminar a una etapa posterior conveniente utilizando métodos conocidos de la técnica.

[0185] Las entidades químicas ejemplares útiles en los métodos de las realizaciones se describirán ahora mediante referencia a esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general en el presente documento y los ejemplos específicos que siguen. Los artesanos reconocerán que, para obtener los diversos compuestos del presente documento, los materiales de partida pueden seleccionarse adecuadamente de manera que los sustituyentes finalmente deseados se llevarán a cabo a través del esquema de reacción con o sin protección, según corresponda, para obtener el producto deseado. Alternativamente, puede ser necesario o deseable emplear, en lugar del sustituyente finalmente deseado, un grupo adecuado que pueda llevarse a través del esquema de reacción y reemplazarse según sea apropiado con el sustituyente deseado. Además, un experto en la técnica reconocerá que las transformaciones mostradas en los esquemas a continuación 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 disolvente orgánico usado. A menos que se especifique lo contrario, las variables son las definidas anteriormente en referencia a la fórmula (I).

[0186] Las síntesis representativas de los compuestos de la presente divulgación se describen en los esquemas a continuación, y los ejemplos particulares que siguen.

[0187] El esquema 1 muestra una síntesis representativa de los compuestos de las realizaciones. La metodología es compatible con una amplia variedad de funcionalidades.

Esquema 1



[0188] Para los compuestos y compuestos intermedios del Esquema 1 (por ejemplo, los compuestos 1-A, 1-B, 1-C, 1-D, 1-E, 1-F y fórmula 1), los valores de X, Y, A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y n son como se describen aquí para la Fórmula 1. R¹, R^{II} y R^{III} son como se describen a continuación. Los materiales de partida pueden obtenerse de fuentes comerciales o mediante procedimientos sintéticos bien establecidos.

[0189] En el Esquema 1, el compuesto de fórmula 1-A, donde R¹ es, en ciertas realizaciones, un halógeno o -O-C₁₋₆ alquilo y R^{II} es C₁₋₆ alquilo, se convierte en un compuesto de fórmula 1-B a través de Reacción con trietilfosfina en condiciones adecuadas.

[0190] El compuesto de fórmula 1-B se hace reaccionar con un isocianato en condiciones adecuadas, por ejemplo, temperatura ambiente en un disolvente adecuado, tal como THF. La reacción se calienta luego a reflujo en presencia de amoníaco para proporcionar el compuesto de fórmula 1-C.

[0191] El compuesto de fórmula 1-C, cuando R¹ es -O-C₁₋₆ alquilo, se convierte en un compuesto de fórmula 1-D, a través de una reacción de halogenación. Se entiende que cuando R¹ es halógeno no hay necesidad de una conversión de ese tipo. Las condiciones de halogenación adecuadas incluyen reacción con un agente halogenante, tal como oxiclورو de fósforo.

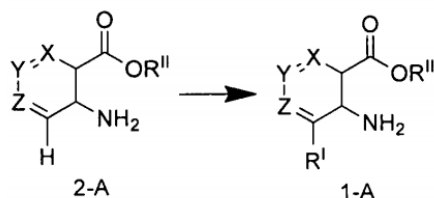
[0192] El compuesto de fórmula 1-D se puede convertir en un compuesto de fórmula 1-E en condiciones de reacción adecuadas, que varían según la identidad de R². Por ejemplo, cuando R² es -NH₂, la reacción del compuesto de fórmula 1-D con amoníaco en condiciones adecuadas da como resultado el compuesto de fórmula 1-E.

[0193] El compuesto de fórmula 1-E se puede acoplar con un intermedio para formar un compuesto de fórmula 1. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula 1-E se acopla a un ácido borónico (cada R^{III} es H) o un éster de ácido borónico (cada R^{III} es un C₁₋₆ alquilo o juntos forman un éster de ácido borónico cíclico), de fórmula 1-F. En algunas realizaciones, la reacción tiene lugar en presencia de una base adecuada (por ejemplo, fosfato de potasio tribásico) y un reactivo a base de paladio adecuado (por ejemplo, dicloruro de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno-paladio).

[0194] Los compuestos y productos intermedios descritos anteriormente se pueden aislar mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica. Además, se entiende que cada uno de los compuestos de fórmulas 1-A, 1-B, 1-C, 1-D, 1-E y 1-F puede prepararse a través de vías o métodos alternativos que no alteren la divulgación de la

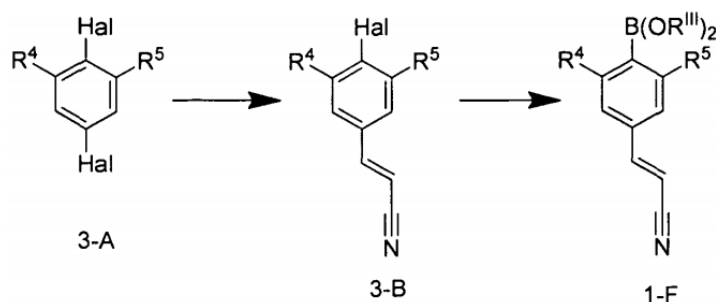
presente solicitud. Por ejemplo, un compuesto de fórmula 1-A, donde R¹ es halógeno, puede prepararse de acuerdo con el Esquema 2.

Esquema 2



[0195] En el Esquema 2, el compuesto de fórmula 2-A está halogenado en condiciones adecuadas para formar un compuesto de fórmula 1-A, donde R¹ es un halógeno. En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula 2-A se disuelve en un disolvente adecuado (por ejemplo, ácido acético acuoso) que reacciona con bromo (Br₂) para producir un compuesto de fórmula 1-A.

[0196] Además, el compuesto de fórmula 1-F (Esquema 1) se puede preparar de acuerdo con el Esquema 3.



[0197] En el Esquema 3, el compuesto de fórmula 3-A, se convierte en un compuesto de fórmula 3-B. En ciertas realizaciones, Hal es el Br. En ciertas realizaciones, el 3-A se acopla con acrilonitrilo en condiciones adecuadas. En ciertas realizaciones, el acoplamiento tiene lugar en presencia de un reactivo de paladio (por ejemplo, acetato de paladio (II)) y un reactivo de fosfina (por ejemplo, tri(o-tolil)fosfina) en presencia de una base adecuada (por ejemplo, trietilamina). El compuesto de fórmula 3-B puede reaccionarse adicionalmente con un reactivo a base de borano adecuado para formar un compuesto de fórmula 1-F. En ciertas realizaciones, la reacción tiene lugar en presencia de un agente de paladio adecuado (por ejemplo, acetato de paladio (II)), una base sutiable (por ejemplo, carbonato de potasio) y un reactivo de fosfina adecuado (por ejemplo, diciclohexilo (2',6'-dimetoxi[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina). En ciertas formas de realización, el reactivo a base de borano es un éster de borano (por ejemplo, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-Bi-(1,3,2-dioxaborolano)).

[0198] En ciertos casos, los procesos anteriores implican además el paso de formar una sal de un compuesto de la presente divulgación. Las realizaciones se dirigen a los otros procesos descritos en el presente documento; y al producto preparado por cualquiera de los procesos descritos en este documento.

[0199] 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 discuten a lo largo de la presente memoria descriptiva. Ver, por ejemplo, Loudon, Organic Chemistry, 5ª edición, Nueva York: Oxford University Press, 2009; Smith, Advanced Organic Chemistry: Reacciones, Mecanismos y Estructura de marzo, 7ª edición, Wiley-Interscience, 2013.

LISTA DE ABREVIATURAS Y SIGLAS

[0200]

Abreviatura - Significado

Ac - Acetilo

B₂pin₂ - 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano)

bs - Singlete ancho

° C - Grado Celsius

d - Doblete

DCM - Diclorometano

	dd - Doble de doblete
	DIPEA - N,N-Diisopropiletilamina
	DMF - N,N-Dimetilformamida
	DMSO - dimetilsulfóxido
5	dppf - 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno
	dtbpf - 1,1'-bis(di-terc-butilfosfina)ferroceno
	CE ₅₀ - Concentración efectiva máxima media
	Equiv/eq - Equivalentes
	Et - Etilo
10	EtOH - Etanol
	g - gramos
	HPLC - Cromatografía líquida de alto rendimiento.
	hrs/h - Horas
	Hz - Hertz
15	J - Constante de acoplamiento
	LCMS - Cromatografía líquida-espectrometría de masas
	M - Molar
	m - Multiplete
	m/z - relación masa-carga
20	M ⁺ - pico de masa
	Me - metil
	mg - Miligramo
	MHz - Megahertz
	min - minuto
25	mL - Mililitro
	mM - Milimolar
	mm - milímetro
	mmol - milimol
	mol - Mole
30	MS - espectrometría de masas
	MW - Microondas
	nM - Nanomolar
	NMP - N-Metil-2-pirrolidona
35	RMN - Resonancia nuclear magnética
	P(oTol) ₃ - Tri(o-tolil)fosfina
	q - cuarteto
	quant - cuantitativo
	R _f - Factor de retención
40	TA/ta/t.a. - temperatura ambiente
	s - Singlete
	Sat. - Saturado
	SPhos - Diciclohexil (2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina
	t - Triplete
45	AGT - ácido trifluoroacético
	TMS - trimetilsililo
	Tr/tr - Tiempo de retención
	UV - Ultravioleta
	wt - Peso
50	δ - Cambio químico
	μL - Microlitro
	μM - micromolar
	μmol - micromol

[0201] Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos y no pretenden limitar esta divulgación de ninguna manera. A menos que se indique lo contrario, la HPLC preparativa se realizó en un sistema de HPLC Gilson, utilizando una columna semipreparativa Phenomenex Gemini de 21,2x250 mm y 10 micras C18 y una fase móvil de acetonitrilo/agua con ácido trifluoroacético al 0,1% a un caudal de 20 ml/min.

[0202] Se generaron nombres químicos para todos los compuestos preparados usando el software ChemBioDraw 12,0.

[0203] Los siguientes métodos se usaron para la purificación y caracterización de ciertos compuestos descritos en los siguientes ejemplos.

[0204] Método 1 de LCMS - Kinetex 2,6m C₁₈ 100A, columna de 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 ACN al 2%; caudal de 1,8 ml/min.

[0205] Método 2 de LCMS - Kinetex 2,6µ C18 100A, columna de 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 ACN al 2%; caudal de 1,8 ml/min.

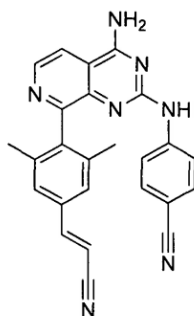
[0206] Método 3 de LCMS - Gemini 5u C18 110Å, 50 x 4,60 mm columna de 5 micrones; acetonitrilo con ácido acético al 0,1%, agua con ácido acético al 0,1%; gradiente: 0 min-3,5 min 5-100% ACN; caudal 2 ml/min.

[0207] Método 4 de LCMS - Phenomenex Gemini-NX 3u C18 110Å, 100 x 2 mm 3 micras columna, acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%, agua con ácido fórmico al 0,1%; 0 min-7,0 min 0-100% ACN, caudal de 0,5 ml/min.

EJEMPLO 1

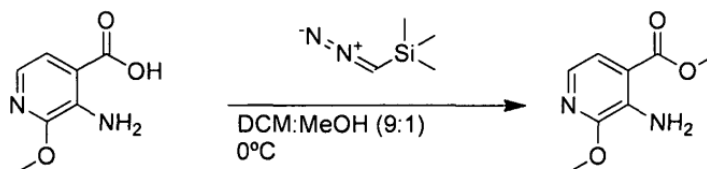
(E)-4-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)benzonitrilo Compuesto 1

[0208]



Paso 1: Síntesis del metil 3-amino-2-metoxisonicotinato (Compuesto 1a)

[0209]

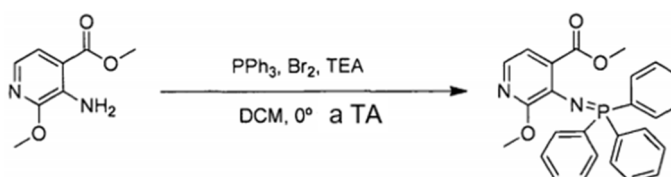


Compuesto 1a

[0210] A una solución de ácido 3-amino-2-metoxiisonicotínico (5,0 g, 29,7 mmol, Ark Pharm, Inc. - AK-39940) en diclorometano (45 ml) y metanol (5 ml) a 0°C se añadió trimetilsilildiazometano como solución 2,0 M en hexanos (44,6 ml, 89,2 mmol). Una vez completada la adición, la reacción se inactivó con agua. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el compuesto 1a. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,45 (bs, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,80 (s, 3H). LCMS (m/z) 183,0 [M+H], Tr = 1,21 min (método 1 de LCMS).

Paso 2: Síntesis del isonicotinato de metil 2-metoxi-3-((trifenilfosforanilideno)amino) (Compuesto 1b)

[0211]



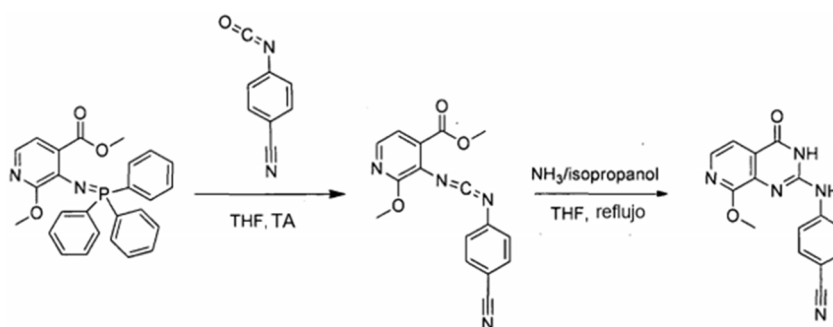
Compuesto 1b

[0212] Una solución de triphenilfosfina (11,52 g, 43,9 mmol) en diclorometano (200 mL) se trató lentamente con bromo (2,25 mL, 43,9 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 5 minutos. y luego se trata con

triethylamina (12,2 mL, 87,8 mmol) seguido inmediatamente por la adición del compuesto 1a (4,00 g, 22,0 mmol). El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla de reacción se dejó agitar a 25°C durante 3 días. La reacción se inactivó con agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de iso-hexanos/acetato de etilo 9:1 a 1:1 para proporcionar el compuesto del título 1b. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,73-7,46 (m, 15H), 7,31 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,14 (s, 3H). LCMS (m/z) 443,3 [M+H], Tr = 1,44 min (método 1 de LCMS).

Paso 3: Síntesis de 4-((8-metoxi-4-oxo-3,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)benzonitrilo (Compuesto 1c)

[0213]

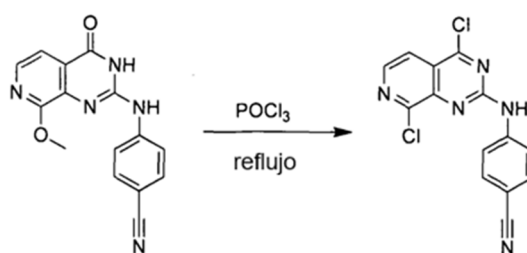


Compuesto 1c

[0214] A una solución del compuesto 1b (1500 mg, 3,39 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió 4-isocianatobenzonitrilo (538 mg, 3,73 mmol, Sigma-Aldrich) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora [LCMS (m/z) 326,9 [M+H+agua], Tr = 1,19 min (método LCMS 2)]. Se añadió amoníaco 2 M en isopropanol (10 ml, 20 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de iso-hexanos/acetato de etilo 20: 1 a 1:1 para proporcionar el compuesto del título 1c. LCMS (m/z) 294,1 [M+H], Tr = 1,54 min (método 2 de LCMS).

Paso 4: Síntesis de 4-((4,8-dicloropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)benzonitrilo (Compuesto 1d)

[0215]

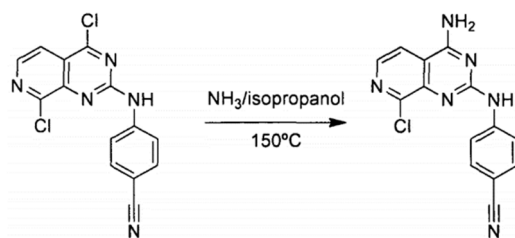


Compuesto 1d

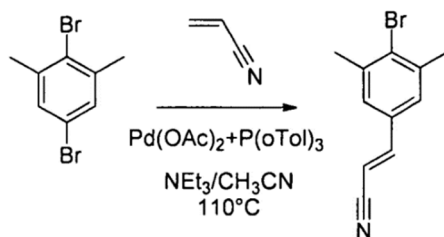
[0216] El compuesto 1c (300 mg, 0,98 mmol) se disolvió en cloruro de fosforilo (5 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. La reacción se enfrió y luego se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en 1,4-dioxano y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto 1d. LCMS (m/z) 316,0 [M+H], Tr = 2,09 min (método 2 de LCMS).

Paso 5: Síntesis de 4-((4-amino-8-cloropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)benzonitrilo (Compuesto 1e)

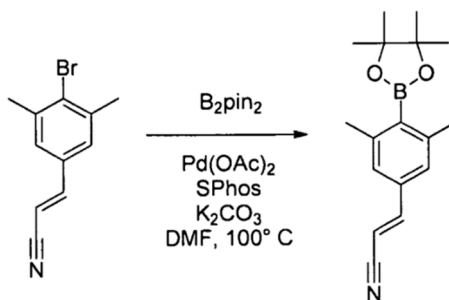
[0217]

**Compuesto 1e**

[0218] El compuesto bruto 1d (323 mg, 1,02 mmol) se recogió en una solución de amoníaco 2M en isopropanol (2,55 ml, 5,10 mmol) en un recipiente de microondas cerrado herméticamente. La reacción se calentó a 150°C por microondas durante 4 horas. El producto precipitó de la solución y se recogió por filtración. Los sólidos se lavaron con agua y luego con etanol frío para proporcionar el compuesto 1e. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,24 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,22 - 6,95 (m, 4H). LCMS (m/z) 297,1 [M+H], Tr = 1,75 min (método 2 de LCMS).

Paso 6: Síntesis de (E)-3-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo (Compuesto 1f)**[0219]****Compuesto 1f**

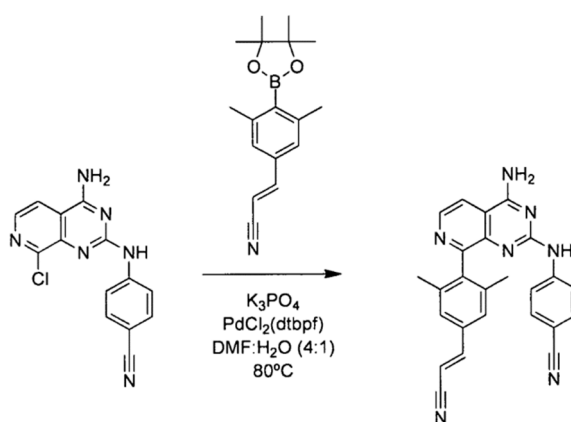
[0220] A una solución de 2,5-dibromo-1,3-dimetilbenceno (2640 mg, 10 mmol, Oakwood Products, Inc. - 018507) en acetonitrilo anhidro (25 ml) se le añadió acetato de paladio (II) (112 mg, 0,5 mmol), acrilonitrilo (531 mg, 10 mmol), tri(o-tolil)fosfina (131 mg, 0,5 mmol) y trietilamina (4 ml, 30 mmol), luego la mezcla se purgó con argón y se calentó a 110°C por 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la capa 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 extractos 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. Esto se sometió a cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-20% en isohexanos) 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 1f. ¹H RMN (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 de MS, Tr = 2,78 min (método 3 de LCMS).

Paso 7: Síntesis de (E)-3-(3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acrilonitrilo (Compuesto 1g)**[0221]****Compuesto 1g**

[0222] Una mezcla de compuesto 1f (391 mg, 1,66 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',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 diciclohexilo (2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (SPHos, 85 mg, 0,21 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (20 ml) se purgó con argón y se calentó a 100°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la capa 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 extractos 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 mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-20% en isohexanos) a proporcionar 1g compuesto. ¹H RMN (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 3 de LCMS).

Paso 8: (E)-4-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)benzonitrilo (compuesto 1)

[0223]



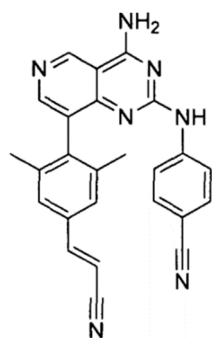
Compuesto 1

[0224] Compuesto 1e (150 mg, 0,54 mmol), compuesto 1g (229 mg, 0,81 mmol), fosfato de potasio tribásico (172 mg, 0,81 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno paladio (35 mg, 0,05 mmol) se disolvieron en una mezcla de dimetilformamida: agua (80:20, 5 ml) bajo argón. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida y luego se purificó por cromatografía de fase inversa (acetonitrilo al 20-60% en agua, ácido trifluoroacético al 0,1%) para proporcionar la sal TFA del Compuesto 1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,68 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,76 - 7,69 (m, 3H), 7,50 (s, 2H), 7,34 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,54 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 1,89 (s, 6H). LCMS (m/z) 418,4 [M+H], Tr = 1,41 min (método 1 de LCMS).

EJEMPLO 2

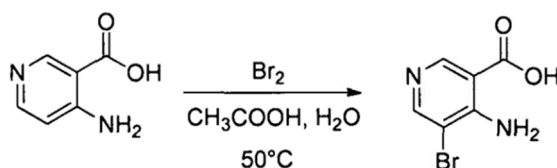
(E)-4-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)pirido[4,3-d]pirimidin-2-il)amino)benzonitrilo- Compuesto 2

[0225]

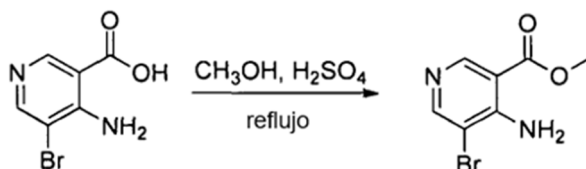


Paso 1: Síntesis del ácido 4-amino-5-bromonicotínico (Compuesto 2a)

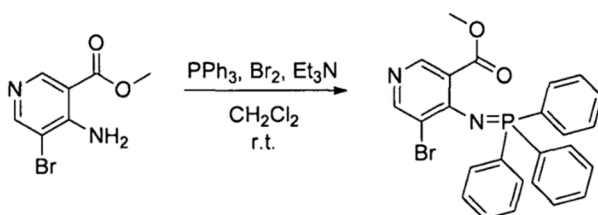
[0226]

**Compuesto 2a**

[0227] La mezcla de ácido 4-aminonicotínico (2,5 g, 18 mmol, Sigma-Aldrich) en ácido acético (20 ml) y agua (20 ml) se calentó a 70°C hasta que se disolvió todo el material de partida. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a 50°C y se añadió bromo (3,5 ml, 68 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado se separó por filtración y se lavó con una pequeña cantidad de agua fría para proporcionar el compuesto del título **2a**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,55 (s, 1H), 8,94 (s, 1H). HRMS: (ESI+) calculado para C₆H₆O₂N₂Br [M+H] 216,96072, encontrado 216,96071. LCMS (m/z) 216,9 [M+H], Tr = 1,32 min (método 4 de LCMS).

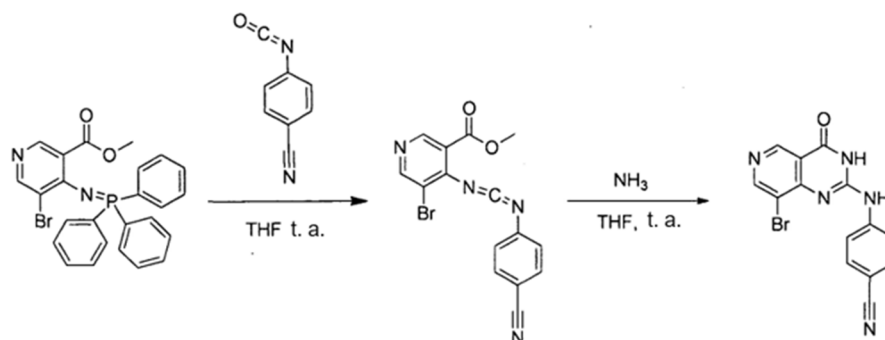
Paso 2: Síntesis de 4-amino-5-bromonicotinato de metilo (compuesto 2b)**Compuesto 2b**

[0229] Se añadió gota a gota ácido sulfúrico (2 ml, 37,5 mmol) a una mezcla enfriada con hielo del compuesto 2a (2,5 g, 11,5 mmol) en metanol (20 ml). Luego, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 48 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se extrajo con una solución saturada de bicarbonato de sodio, la salmuera y la capa orgánica se secó sobre cloruro de calcio. El disolvente se evaporó y el producto bruto se sometió a una cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-40% en isohexanos) para proporcionar el compuesto del título **2b**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,66 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 3,85 (s, 3H). HRMS: (ESI+) calculado para C₇H₈O₂N₂Br [M+H] 230,97637, encontrado 230,97644. LCMS (m/z) 231,0 [M+H], Tr = 2,36 min (Método 4 de LCMS).

Paso 3: Síntesis de 5-bromo-4-((trifenilfosforanilideno)amino)nicotinato de metilo (compuesto 2c)**Compuesto 2c**

[0231] La trifenilfosfina (2,28 g, 8,7 mmol) se trató con bromo (0,45 ml, 8,7 mmol) a 0°C durante 5 minutos. Luego se añadió trietilamina (2,42 ml, 17,4 mmol) seguido de la adición del compuesto 2b (1 g, 4,33 mmol). Luego, se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se extrajo con agua y la capa orgánica se secó sobre cloruro de calcio. El disolvente se evaporó y el producto bruto se sometió a cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-40% en isohexanos) para proporcionar el compuesto del título **2c**. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,51 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,64 - 7,75 (m, 6H), 7,49 - 7,58 (m, 3H), 7,40 - 7,49 (m, 6H), 3,21 (s, 3H). HRMS: (ESI+) calculado para C₂₅H₂₁O₂N₂BrP [M+H] 491,05185, encontrado 491,05183. LCMS (m/z) 491,1 [M+H], Tr = 3,83 min (método 4 de LCMS).

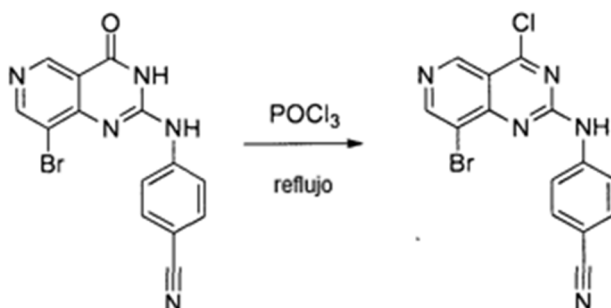
Paso 4: Síntesis de 4-((8-bromo-4-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)amino)benzonitrilo (Compuesto 2d)**[0232]**

**Compuesto 2d**

[0233] Una mezcla del compuesto 2c (200 mg, 1,02 mmol) y 4-isocianatobenzonitrilo (294 mg, 2,04 mmol, Sigma-Aldrich) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego, se burbujeó amoníaco durante 2 minutos y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora adicional. El precipitado se separó por filtración y se lavó con tetrahidrofurano para proporcionar el compuesto del título **2d**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,00 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H). HRMS: (ESI+) calculado para C₁₄H₉ON₅Br [M+H]⁺ 341,99850, encontrado 341,99837. LCMS (m/z) 342,0 [M+H]⁺, Tr = 3,63 min (método 4 de LCMS).

Paso 5: Síntesis de 4-((8-bromo-4-cloropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)amino)benzonitrilo (compuesto 2e)

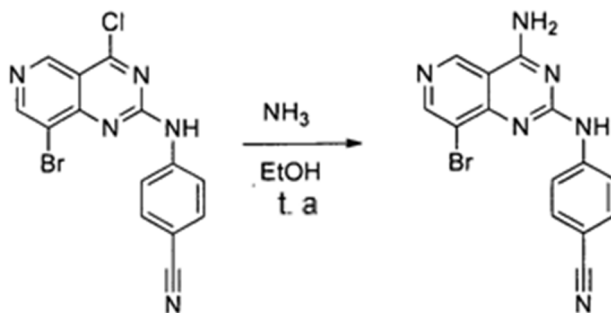
[0234]

**Compuesto 2e**

[0235] La mezcla del compuesto 2d (200 mg, 0,59 mmol) en oxiclورو de fósforo (5 ml, 53,5 mmol) se calentó a refluxo durante 6 horas. Luego, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo y la mezcla se agitó durante 2 minutos. El precipitado se separó por filtración y se lavó con agua fría para proporcionar el compuesto del título **2e**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,32 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H). HRMS: (ESI+) calculado para C₁₄H₈N₅BrCl [M+H]⁺ 359,96461, encontrado 359,96455. LCMS (m/z) 360,0 [M+H]⁺, Tr = 4,28 min (método 4 de LCMS).

Paso 6: Síntesis de 4-((4-amino-8-bromopirido[4,3-d]pirimidin-2-il)amino)benzonitrilo (compuesto 2f)

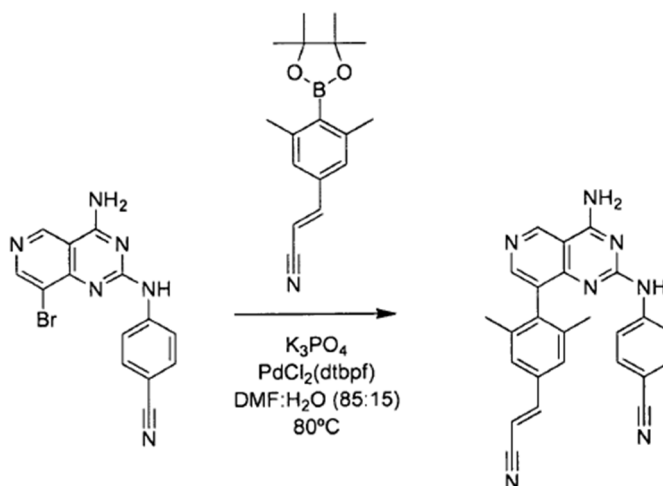
[0236]

**Compuesto 2f**

[0237] Se añadió solución etanólica de amoníaco (5 ml de solución saturada) al compuesto 2e (150 mg, 0,42 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El etanol se evaporó y el producto bruto se sometió a cromatografía en gel de sílice (gradiente de metanol al 0-10% en cloroformo) para proporcionar el compuesto del título **2f**. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,07 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 2H). HRMS: (ESI+) calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{Br}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 341,01448, encontrado 341,01462. LCMS (m/z) 341,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Tr = 4,67 min (método 4 de LCMS).

Paso 7: Síntesis de (E)-4-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)pirido[4,3-d]pirimidin-2-il)amino)benzonitrilo (Compuesto 2)

[0238]

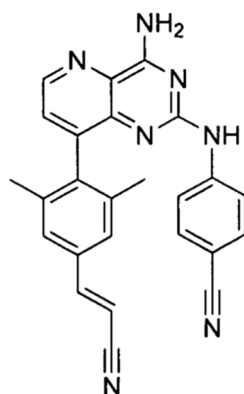
**Compuesto 2**

[0239] Una mezcla del compuesto 2f (40 mg, 0,12 mmol), compuesto 1g (67 mg, 0,24 mmol), [1,1'-bis(di-*t*-butilfosfino)ferroceno] dicloropalladio (II) (38 mg, 0,06 mmol), fosfato tripotásico (135 mg, 0,6 mmol) en dimetilformamida y agua (85:15, 5 ml) se purgó con argón y se calentó bajo argón a 80°C durante 2 horas. El disolvente se evaporó y la mezcla bruta se sometió a cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo). El producto se purificó luego por cromatografía de fase inversa (columna preparativa Phenomenex Gemini 10u C18, 250 x 21,2 mm, 10 ml/min, gradiente de acetonitrilo 25-100% en agua) para proporcionar el Compuesto **2**. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,77 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,38 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,54 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 1,95 (s, 6H). HRMS: (ESI+) calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 418,17747, encontrado 418,17734. LCMS (m/z) 418,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Tr = 4,61 min (método 4 de LCMS).

EJEMPLO 3

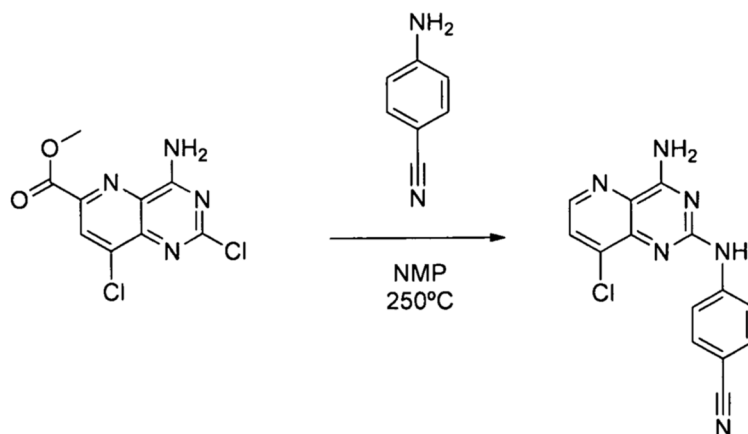
(E)-4-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)pirido[3,2-d]pirimidin-2-il)amino)benzonitrilo (Compuesto 3)

[0240]



Paso 1: Síntesis de 4-((4-amino-8-cloropirido[3,2-d]pirimidin-2-il)amino)benzonitrilo (compuesto 3a)

[0241]

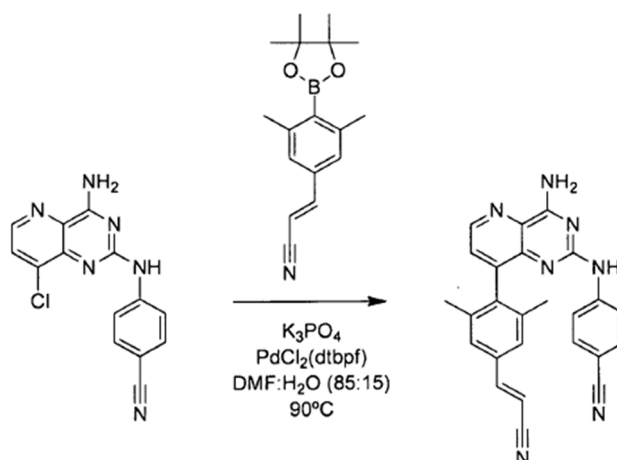


Compuesto 3a

[0242] Un tubo de microondas desechable de 10 ml secado en horno que contenía una barra de agitación se cargó con 4-amino-2,8-dicloropirido[3,2-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo (100 mg, 0,37 mmol, Otava Ltd. cat. 3710589) y 4-aminobenzonitrilo (65 mg, 0,55 mmol, Sigma-Aldrich). El recipiente se selló con un septo y se purgó con argón. Se añadió NMP seco a través de una jeringa a temperatura ambiente y el recipiente se evacuó y se relleno nuevamente con argón. La mezcla de reacción se calentó en el microondas a 250°C durante 0,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió dietil éter. El producto precipitado se separó por filtración y se lavó dos veces con dietil éter. El residuo grosero se extrajo 6 veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se evaporaron juntos y el residuo sólido se trató en un baño sónico con éter dietílico. El producto se filtró y se secó a alto vacío durante la noche para proporcionar el compuesto del título 3a en forma de un sólido. LCMS (m/z) 297,2 [M+H], Tr = 2,35 min (método 3 de LCMS).

Paso 2: Síntesis de (E)-4-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)pirido[3,2-d]pirimidin-2-il)amino)benzonitrilo (Compuesto 3)

[0243]

**Compuesto 3**

[0244] Compuesto 3a (53 mg, 0,18 mmol), compuesto 1g (202 mg, 0,71 mmol), fosfato de potasio tribásico (227 mg, 1,07 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno paladio (23 mg, 0,04 mmol) se disolvieron en una mezcla de dimetilformamida: agua (85:15, 5 ml) bajo argón. La mezcla de reacción se calentó a $90^\circ C$ durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite, se diluyó con acetato de etilo, se extrajo con agua y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó y el producto bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (acetonitrilo al 10-80% en agua, ácido trifluoroacético al 0,1%) para obtener la sal TFA del Compuesto 3, 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,66 (s, 1H), 8,62 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,78 - 7,70 (m, 3H), 7,58 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,53 (s, 2H), 7,34 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,56 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 1,95 (s, 6H). LCMS (m/z) 418,3 [M+H], Tr = 2,61 min (método 3 de LCMS).

Ejemplos biológicos**Ejemplo A****Detección de alto rendimiento de anti-VIH-1 TI (transcriptasa inversa)**

[0245] Los compuestos se seleccionaron en un ensayo miniaturizado de efecto citopático de alto rendimiento para determinar la actividad contra el VIH-1 HBX2 (tipo salvaje) y los mutantes de transcriptasa inversa VIH-1 K103N e Y181C. En las Tablas 1 y 2 a continuación, "wt" se refiere a los resultados de los compuestos probados ejecutados con el tipo salvaje 1 y "ensayo de wt 2" se refiere a los resultados de los compuestos ensayados ejecutados con el tipo salvaje el mismo día que las pruebas de los compuestos con los mutantes. Por lo tanto, "wt ensayo 2" se ejecutó en las mismas condiciones que el ensayo de los compuestos con los mutantes y proporciona una comparación directa con los resultados de la prueba con los mutantes.

[0246] Se generaron diluciones en serie de diez puntos de compuestos con un tamaño de paso de medio logaritmo en DMSO. Se usó AZT (5 μM) como control positivo y DMSO como control negativo. El dispensador acústico Echo se utilizó 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 m.o.i. de 0,0005 en tubos de infección de 1 ml separados durante 1 hora a $37^\circ C$. 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 establecido a $37^\circ C$ y 5% de CO_2 . Para medir el efecto citopático del VIH, se agregaron 40 μL 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 CE_{50} se definieron como la concentración de compuesto que causó una disminución del 50% en la señal de luminiscencia, y se calcularon mediante regresión no lineal utilizando el software Pipeline Pilot aplicando una ecuación de ajuste de cuatro parámetros (Accelrys, San Diego, CA). Los resultados se dan a conocer en la Tabla 1.

Tabla 1	MT4 CE ₅₀ (nM) contra	MT4 CE ₅₀ (nM) contra			FC contra mutante	
Nº de compuesto	w.t.	w.t. ensayo 2	K103N	Y181C	K103N	Y181C
1	2,1	1,4	2,3			4,0
2	6,1	12,6				3,2
3	4,6	NA	NA	NA	NA	NA

[0247] El análisis 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; Catálogo nº N391275). Rilpivirina se obtuvo de Key Organics Ltd. (Camelford, Cornwall, Reino Unido; Catálogo nº KE-0036). Efavirenz se obtuvo de Toronto Research Chemicals, Inc. (Toronto, Canadá; Catálogo nº E425000). Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 2. Más detalles y antecedentes se pueden encontrar en Janssen et al, J. Med. Chem, 2005, 48, 1901-1909; Das et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 2008, vol., 105, no. 5, 1466-1471; y Kuroda et al., Nature Chemistry, 2013, DOI: 10.1038/NCHEM.1559.

Tabla 2	MT4 CE ₅₀ (nM) contra	MT4 CE ₅₀ (nM) contra			FC contra mutante	
Compuesto	wt	wt ensayo 2	K103N	Y181C	K103N	Y181C
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
* Ensayo wt 2 se realizó el mismo día que los ensayos con mutantes K103N y Y181C. ND: no determinado						

[0248] Se entiende que la CE₅₀ puede evaluarse mediante técnicas conocidas en la técnica. En una realización, los compuestos exhiben una CE₅₀ de menos de aproximadamente 3000 nM en el tipo salvaje o cualquiera de los mutantes de VIH RT, según lo medido por el método descrito en la sección del ensayo "cribado de alto rendimiento de los mutantes anti-VIH K103N e Y181C" discutido anteriormente. En una realización, los compuestos exhiben una CE₅₀ 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 el tipo salvaje o cualquiera de los mutantes RT del VIH (por ejemplo, K103N, Y181C).

Ejemplo B

Ensayo de hERG

Células:

[0249] Para el estudio se usó 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 al 1%/estreptomicina y 500 mg/ml de G418. Antes de la prueba, las células se recolectaron utilizando Accumax (Innovative Cell Technologies).

Soluciones:

[0250] Para los registros electrofisiológicos, se utilizaron las siguientes soluciones:

Solución externa: 2 mM CaCl₂; 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; 5 mM de HEPES-Na; ATP-Mg 5 mM; 295-305 mOsm; pH 7,25 (ajustado con KOH 1M).

Electrofisiología:

[0251] Los registros de células completas se realizaron utilizando 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

hERG se activó luego mediante un paso de despolarización a -50 mV durante 300 ms. Este primer paso a -50 mV se usó como una línea de base para medir la amplitud máxima de la corriente de cola. A continuación, 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 quitada y se registró la corriente de cola de desactivación. Prueba de manejo de artículos y diluciones:

[0252] Todos los artículos de ensayo se prepararon a partir de soluciones madre 10 mM de DMSO. Las soluciones se mezclaron por sonicación durante 20 minutos, seguido de vórtice vigoroso. Antes del ensayo, los compuestos se diluyeron para analizar las concentraciones en viales de vidrio utilizando una solución externa. Las diluciones se prepararon no más de 20 minutos antes de su uso.

Procedimientos de electrofisiología

[0253] Después de lograr la configuración de células completas, las células se controlaron durante 90 s para evaluar la estabilidad y luego se lavaron con solución externa durante 66 s. El protocolo de voltaje se aplicó a las células cada 12 s durante todo el procedimiento. Solo las células con parámetros de registro por encima del umbral pudieron ingresar al procedimiento de adición de fármaco.

[0254] Se aplicó una solución externa que contenía DMSO al 0,1% (vehículo) a las células para establecer una línea de base. Después de permitir que la corriente se estabilizara durante 3 a 10 minutos, se aplicaron los artículos de prueba. Las soluciones de los artículos de prueba se agregaron 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. A continuación, se añadió cisaprida 1 μ M (control positivo). Finalmente, se realizó un lavado con solución externa hasta que la corriente de recuperación alcanzó el estado estable.

Análisis de los datos

[0255] El análisis de los datos se realizó utilizando el software DataXpress (Axon Instruments), Clampfit (Axon Instruments) y Origin (OriginLab Corporation). Los resultados se describen en la Tabla 3.

Tabla 3.

Nº de Compuesto	hERG
1	NA
2	1,7 μ M
3	NA

[0256] El ensayo de hERG también se realizó para la rilpivirina ("RPV"). El resultado fue de 0,5 μ M.

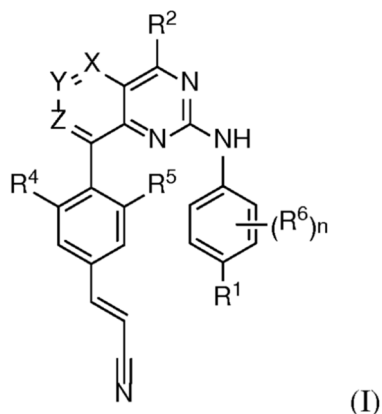
[0257] Las respuestas farmacológicas específicas observadas pueden variar según y dependiendo del compuesto activo particular seleccionado o si existen portadores farmacéuticos presentes, así como el tipo de formulación y modo de administración empleado, y tales variaciones o diferencias esperadas en los resultados se contemplan de acuerdo con la práctica de la presente descripción.

[0258] Los ejemplos descritos en el presente documento describen la síntesis de los compuestos descritos en el presente documento, así como los intermedios utilizados para preparar los compuestos. Debe entenderse que los pasos individuales descritos en este documento pueden combinarse. También debe entenderse que los lotes separados de un compuesto pueden combinarse y luego llevarse a cabo en el siguiente paso sintético.

[0259] La presente descripción proporciona una referencia a diversas realizaciones y técnicas. Sin embargo, debe entenderse que pueden realizarse muchas variaciones y modificaciones mientras que se mantienen dentro del alcance de la presente divulgación.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I),



o un tautómero del mismo,
en el que:

X es N, Y es CR³ y Z es CR³; o X es CR³, Y es CR³ y Z es N; o X es CR³, Y es N, y Z es CR³;

R¹ es -H, -CN, -OR^a, haloC₁₋₆ alquilo, o halógeno;

R² es -H, -NR^aR^b, -OR^a o alquilo C₁₋₁₀ que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R²⁰, que pueden ser iguales o diferentes;

cada R³ es independientemente -H, -OR^a, halógeno, -NR^aR^b, -C(O)OR^a, -CN, -NHC(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -CH₂C(O)NR^aR^b, alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R²⁰ que pueden ser iguales o diferentes, o heteroalquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R²⁰, que pueden ser iguales o diferentes;

R⁴ y R⁵ son independientemente halógeno, -OR^a, o alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R²⁰, que pueden ser iguales o diferentes;

cada R⁶ es independientemente halógeno, -OR^a, o alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R²⁰, que pueden ser iguales o diferentes;

n es un número entero de 0 a 4;

cada R²⁰ es independientemente alquilo C₁₋₁₀, heteroalquilo C₁₋₁₀, arilo, heteroarilo, halógeno, -OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^b, -S(O)₀₋₂R^a, -S(O)₂F, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -N₃, -CN, o -NO₂, en donde cada alquilo C₁₋₁₀, heteroalquilo C₁₋₁₀, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 halógenos, -OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^b, -S(O)₀₋₂R^a, -S(O)₂F, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -N₃, -CN, o grupos -NO₂, que pueden ser iguales o diferentes;

cada R^a y R^b es independientemente -H, -NH₂, alquilo C₁₋₁₀, heteroalquilo C₁₋₁₀, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R²¹, que pueden ser los igual o diferente; o R^a y R^b junto con los átomos a los que están unidos forman un heterocicloalquilo C₁₋₁₀; y

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

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

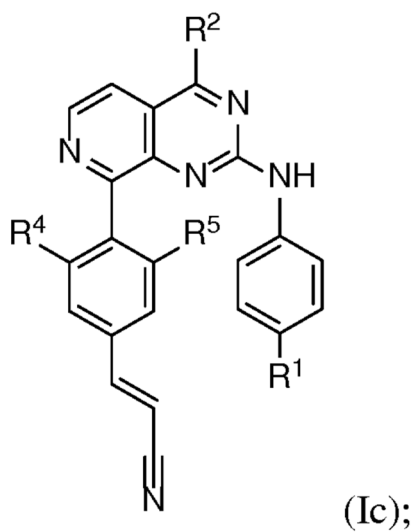
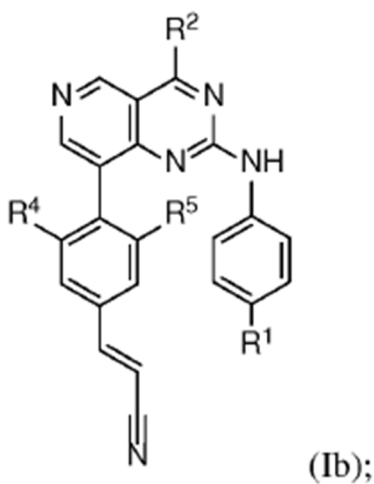
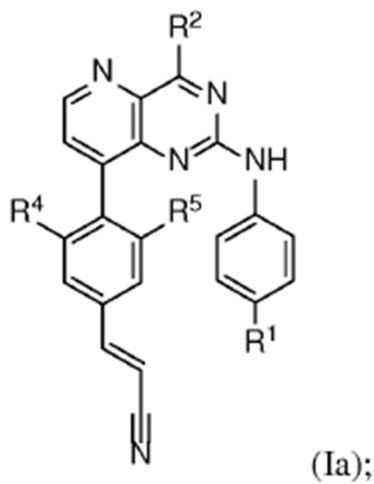
3. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, o un tautómero o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada R³ es independientemente -H, -OR^a, halógeno, -NR^aR^b o -C(O)OR^a, opcionalmente en donde cada R³ es independientemente H o C(O)OR^a, opcionalmente en donde cada R³ es -H.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o un tautómero o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente halógeno, -O-C₁₋₆ alquilo, o C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R²⁰, que pueden ser iguales o diferentes, opcionalmente en donde R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente C₁₋₃ alquilo.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es -H, -CN, -O-C₁₋₆ alquilo, haloC₁₋₃ alquilo o halógeno.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el compuesto de Fórmula I es un compuesto

de Fórmula Ia o Fórmula Ib o Fórmula Ic:

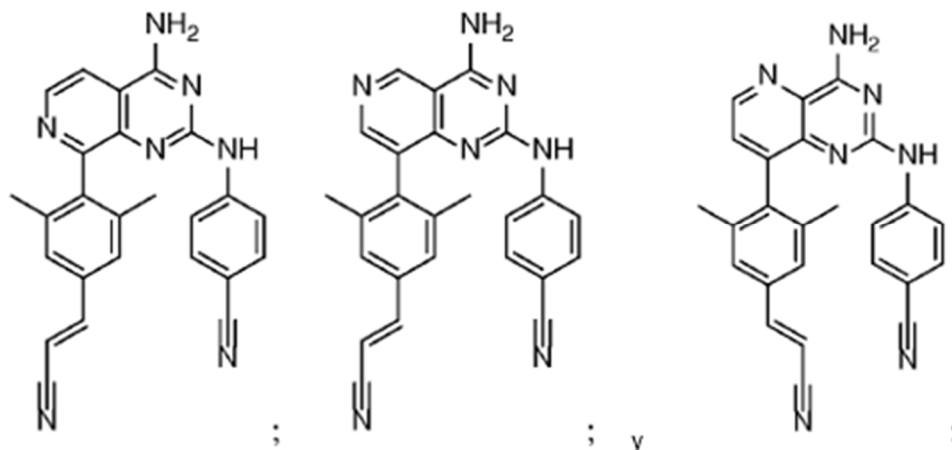


o un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁴ y R⁵ son -CH₃, y/o R² es -NH₂.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es -H, -CN, -O-C₁-C₃ alquilo, -CF₃, o halógeno, opcionalmente en donde R¹ es -CN.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de:



o un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. Un artículo de fabricación que comprende una dosis unitaria de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en la terapia médica.

13. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para tratar o prevenir una infección por VIH en un sujeto que comprende administrar al sujeto que lo necesita un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1- 9, o un tautómero o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en compuestos que inhiben la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de los nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la gp41, inhibidores de la CXCR4, inhibidores de la gp120, inhibidores de la CCR5, inhibidores de la polimerización de la cápside y otros fármacos para el tratamiento del VIH, y combinaciones de los mismos.

14. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento o prevención de una infección por el virus del VIH en un sujeto.

15. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para inhibir la transcriptasa inversa del VIH *in vitro*.