

COMPUESTOS TERAPÉUTICOS ÚTILES PARA EL TRATAMIENTO PROFILÁCTICO O TERAPÉUTICO DE UNA INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL VIH

REFERENCIA CRUZADA A LA SOLICITUD RELACIONADA

[0001] Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 62/377,312, presentada el 19 de agosto de 2016, y de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 62/457,555, presentada el 10 de febrero del 2017, cuyas descripciones se incorporan por referencia en su totalidad.

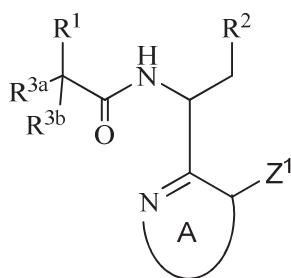
CAMPO

[0002] La presente descripción relaciona compuestos nuevos para uso en el tratamiento de una infección viral de Retroviridae incluyendo una infección causada por el virus del VIH. La presente descripción también se refiere a productos intermediarios, su preparación y a composiciones farmacéuticas que contienen dicho compuesto nuevo.

ANTECEDENTES

[0003] Los virus con ARN monocatenario de poliridad positiva comprenden la familia *Retroviridae* incluyendo aquellos de la subfamilia *Orthoretrovirinae* y los géneros *Alpharetrovirus*, *Betaretrovirus*, *Gammaretrovirus*, *Deltaretrovirus*, *Epsilonretrovirus*, *Lentivirus*, y *Spumavirus* los cuales causan diferentes enfermedades en humanos y animales. Entre los *Lentivirus*, la infección por VIH-1 en humanos conduce al agotamiento de los linfocitos T ayudadores y a la disfunción inmune, produciendo inmunodeficiencia y vulnerabilidad a infecciones oportunistas. El tratamiento de las infecciones por VIH-1 con terapias antirretrovirales altamente activas (TARAA) ha demostrado ser eficaz para reducir la carga viral y retrasar significativamente la progresión de la enfermedad (Hammer, S.M., et al.; *JAMA* 2008, 300: 555-570). Sin embargo, estos tratamientos podrían conducir a la aparición de cepas de VIH que son resistentes a las terapias actuales (Taiwo, B., *International Journal of Infectious Diseases* 2009, 13:552-559; Smith, R. J., et al., *Science* 2010, 327:697-701). Por lo tanto, existe una necesidad urgente de descubrir nuevos agentes antirretrovirales que sean activos contra las variantes emergentes del VIH resistentes a los fármacos.

[0004] La Publicación de Patente de los Estados Unidos N° 2014/0296266A1, publicada el 2 de octubre de 2014, describe compuestos útiles para tratar una infección viral de *Retroviridae* que incluye una infección causada por el virus del VIH. La publicación de Patente de los Estados Unidos 2014 / 0296266A1 se refiere, entre otras cosas, a compuestos de la Fórmula I:



I

en donde:

A es un heteroarilo monocíclico de 6 miembros con uno o dos átomos de nitrógeno, en donde el heteroarilo monocíclico de 6 miembros está sustituido con un grupo Z^1 en la posición mostrada, un grupo Z^2 , y opcionalmente sustituido con uno o más grupos de Z^3 (por ejemplo, 1 o 2);

R^1 es arilo de 6-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros o heterociclo de 3-12 miembros, en donde cualquier arilo de 6-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros o heterociclo de 3-12 miembros de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos de Z^4 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5);

R^2 es fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 miembros, heteroarilo monocíclico de 6 miembros o carbociclo (C_3 - C_7), en donde cualquier fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 miembros, heteroarilo monocíclico de 6 miembros o carbociclo (C_3 - C_7) de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos de Z^5 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 ó 5);

cada R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente entre H, halógeno, alquilo (C_1 - C_3) y haloalquilo (C_1 - C_3), o R^{3a} se selecciona entre H, alquilo C_1 - C_3 y haloalquilo (C_1 - C_3) y R^{3b} se selecciona de - OH y -CN;

Z^1 se selecciona entre arilo de 6-12 miembros, heteroarilo de 5-14 miembros y heterociclo de 3-14 miembros, en donde cualquier arilo de 6-12 miembros, heteroarilo de 5-14 miembros y heterociclo de 3-14 miembros de Z^1 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos de Z^{1a} o Z^{1b} (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5);

cada Z^{1a} se selecciona independientemente entre carbociclo (C_3-C_7), arilo de 6-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros, heterociclo de 3-12 miembros, halógeno, -CN, -ORⁿ¹, -OC(O)R^{p1}, -OC(O)NR^{q1}R^{r1}, -SRⁿ¹, -S(O)R^{p1}, -S(O)₂OH, -S(O)₂R^{p1}, -S(O)₂NR^{q1}R^{r1}, -NR^{q1}R^{r1}, -NRⁿ¹COR^{p1}, -NRⁿ¹CO₂R^{p1}, -NRⁿ¹CONR^{q1}R^{r1}, -NRⁿ¹S(O)₂R^{p1}, -NRⁿ¹S(O)₂OR^{p1},

-NRⁿ¹S(O)₂NR^{q1}R^{r1}, NO₂, -C(O)Rⁿ¹, -C(O)ORⁿ¹, -C(O)NR^{q1}R^{r1} and -S(O)₂NRⁿ¹COR^{p1}, en donde cualquier carbociclo (C_3-C_7), arilo de 6-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heterociclo de 3-12 miembros de Z^{1a} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos de Z^{1c} o Z^{1d} (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5);

cada Z^{1b} se selecciona independientemente entre alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8) y alquinilo (C_2-C_8), en donde cualquier alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8) y alquinilo (C_2-C_8) de Z^{1b} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos de Z^{1c} (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 ó 5);

cada Z^{1c} se selecciona independientemente entre carbociclo (C_3-C_7), fenilo, heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, heterociclo de 3-7 miembros, halógeno, -CN, -ORⁿ², -OC(O)R^{p2}, -OC(O)NR^{q2}R^{r2}, -SRⁿ², -S(O)R^{p2}, -S(O)₂OH, -S(O)₂R^{p2}, -S(O)₂NR^{q2}R^{r2}, -NR^{q2}R^{r2}, -NRⁿ²COR^{p2}, -NRⁿ²CO₂R^{p2}, -NRⁿ²CONR^{q2}R^{r2}, -NRⁿ²S(O)₂R^{p2}, -NRⁿ²S(O)₂OR^{p2}, -NRⁿ²S(O)₂NR^{q2}R^{r2}, NO₂, -C(O)Rⁿ², -C(O)ORⁿ², -C(O)NR^{q2}R^{r2}, halofenilo, haloheteroarilo de 5-6 miembros, haloheterociclo de 3-7 miembros y heteroalquilo (C_1-C_8);

cada Z^{1d} se selecciona independientemente entre alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8) y haloalquilo (C_1-C_8);

cada R^{n1} se selecciona independientemente entre H, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), carbociclo (C_3-C_7), heterociclo de 3-7 miembros, heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros y fenilo, en donde cualquier carbociclo (C_3-C_7), heterociclo de 3-7 miembros, heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros y fenilo de R^{n1} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos de Z^{1c} o Z^{1d} (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, o 5);

cada R^{p1} se selecciona independientemente entre alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), carbociclo (C_3-C_7), heterociclo de 3-7 miembros, heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros y fenilo, en donde cualquier carbociclo (C_3-C_7), heterociclo de 3-7 miembros, heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros y fenilo de R^{p1} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos de Z^{1c} o Z^{1d} (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5), y en donde cualquier alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8) y alquinilo (C_2-C_8) de R^{p1} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos de Z^{1c} (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 ó 5);

R^{q1} y R^{r1} se selecciona independientemente cada uno entre H, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), carbociclo (C_3-C_7), heterociclo de 3-7 miembros, heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros y fenilo de R^{q1} o R^{r1} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos de Z^{1c} o Z^{1d} (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5), y en donde cualquier , alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8) y alquinilo (C_2-C_8), de R^{q1} o R^{r1} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos de Z^{1c} (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5), o R^{q1} y R^{r1} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros, en donde el heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más grupos de Z^{1c} o Z^{1d} (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5);

cada R^{n2} se selecciona independientemente entre H, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), carbociclo (C_3-C_7), heterociclo de 3-7 miembros, heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, fenilo, halofenilo, haloheteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, haloheterociclo de 3-7 miembros, haloalquilo (C_1-C_8) y heteroalquilo (C_1-C_8);

cada R^{p2} se selecciona independientemente entre alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), carbociclo (C_3-C_7), heterociclo de 3-7 miembros, heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, fenilo, halofenilo, haloheteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, haloheterociclo de 3-7 miembros, haloalquilo (C_1-C_8) y heteroalquilo (C_1-C_8);

cada R^{q2} y R^{r2} se selecciona independientemente cada uno entre H, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), carbociclo (C_3-C_7), heterociclo de 3-7 miembros, heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, fenilo, halofenilo, haloheteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, haloheterociclo de 3-7 miembros, haloalquilo (C_1-C_8) y heteroalquilo (C_1-C_8), o R^{q2} y R^{r2} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros;

Z^2 se selecciona entre alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), arilo de 6-12 miembros, heteroarilo C-enlazado de 5-12 miembros, heteroarilo C-enlazado de 3-12 miembros, $-C(O)R^{n3}$ y $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$, en donde cualquier arilo de 6-12 miembros, heteroarilo C-enlazado de 5-12 miembros, heteroarilo C-enlazado de 3-12 miembros de Z^2 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos de Z^{2b} o Z^{2c} (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5), y en donde cualquier alquenilo (C_2-C_8) y alquinilo (C_2-C_8) de Z^2 está ocasionalmente sustituido con una o más grupos de Z^{2c} (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, o 5);

cada Z^{2a} se selecciona independientemente entre carbociclo (C_3-C_7), arilo de 6-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros, heterociclo de 3-12 miembros, halógeno, CN, $-OR^{n4}$, $-OC(O)R^{p4}$, $-OC(O)NR^{q4}R^{r4}$, $-SR^{n4}$, $-S(O)R^{p4}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p4}$, $-S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}COR^{p4}$, $-NR^{n4}CO_2R^{p4}$, $-NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, NO_2 , $-C(O)R^{n4}$, $-C(O)OR^{n4}$ y $-C(O)NR^{q4}R^{r4}$, en donde cualquier carbociclo (C_3-C_7), arilo de 6-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heterociclo de 3-12 miembros de Z^{2a} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos de Z^{2b} o Z^{2c} (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5);

cada Z^{2b} se selecciona independientemente entre alquilo (C_1-C_4), heteroalquilo (C_1-C_4) y haloalquilo (C_1-C_4);

cada Z^{2c} se selecciona independientemente entre halógeno, $-CN$, $-OR^{n4}$, $-OC(O)R^{p4}$, $-OC(O)NR^{q4}R^{r4}$, $-SR^{n4}$, $-S(O)R^{p4}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p4}$, $-S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}COR^{p4}$, $-NR^{n4}CO_2R^{p4}$, $-NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, NO_2 , $-C(O)R^{n4}$, $-C(O)OR^{n4}$ y $-C(O)NR^{q4}R^{r4}$.

cada R^{n3} se selecciona independientemente entre H, alquilo (C_1-C_4), alqueno (C_2-C_4), carbociclo (C_3-C_7), heterociclo de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y arilo de 6-12 miembros, en donde cualquier carbociclo (C_3-C_7), heterociclo de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y arilo de 6-12 miembros de R^{n3} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos de Z^{2b} y Z^{2c} (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5), y en donde cualquier alquilo (C_1-C_4), alqueno (C_2-C_4) y alquino (C_2-C_4) de R^{n3} está ocasionalmente sustituido con uno o más grupos de Z^{2a} (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, o 5);

R^{q3} y R^{r3} se selecciona independientemente cada uno entre H, alquilo (C_1-C_4), alqueno (C_2-C_8), carbociclo (C_3-C_7), heterociclo de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y arilo de 6-12 miembros, en donde cualquier carbociclo (C_3-C_7), heterociclo de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y arilo de 6-12 miembros de R^{q3} y R^{r3} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos de Z^{2b} y Z^{2c} (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5), y en donde cualquier alquilo (C_1-C_4) y alqueno (C_2-C_8) de R^{q3} y R^{r3} está ocasionalmente sustituido con uno o más grupos de Z^{2a} (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, o 5), o R^{q3} y R^{r3} junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclo o heteroarilo, en donde el heterociclo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos de Z^{2b} o Z^{2c} (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, o 5);

cada R^{n4} se selecciona independientemente entre H, alquilo (C_1-C_4), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), haloalquilo (C_1-C_4) y heteroalquilo (C_1-C_4);

cada R^{p4} se selecciona independientemente entre alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_4), alquino (C_2-C_4), haloalquilo (C_1-C_4) y heteroalquilo (C_1-C_4);

R^{q4} y R^{r4} se selecciona independientemente entre H, alquilo (C_1-C_4), alqueno (C_2-C_4), alquino (C_2-C_4), haloalquilo (C_1-C_4) y heteroalquilo (C_1-C_4);

cada Z^3 se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), -OH, -CN, heteroalquilo (C_1-C_4) y haloalquilo (C_1-C_4);

cada Z^4 se selecciona independientemente entre alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), carbociclo (C_3-C_7), halógeno, -CN, -ORⁿ⁵, -OC(O)R^{p5}, -OC(O)NR^{q5}R^{r5}, -SRⁿ⁵, -S(O)R^{p5}, -S(O)₂OH, -S(O)₂R^{p5}, -S(O)₂NR^{q5}

R^{r5} , $-NR^{q5}R^{r5}$, $-NR^{n5}COR^{p5}$, $-NR^{n5}CO_2R^{p5}$, $-NR^{n5}CONR^{q5}R^{r5}$, $-NR^{n5}S(O)_2R^{p5}$, $-NR^{n5}S(O)_2OR^{p5}$, $-NR^{n5}S(O)_2NR^{q5}R^{r5}$, NO_2 , $-C(O)R^{n5}$, $-C(O)OR^{n5}$ y $-C(O)NR^{q5}R^{r5}$, en donde cualquier carbociclo (C_3 - C_7) de Z^4 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos de Z^{4a} o Z^{4b} (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, o 5), y en donde cualquier alquilo (C_1 - C_8), alquenilo (C_2 - C_8) y alquinilo (C_2 - C_8) de Z^4 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos de Z^{4a} (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, o 5);

cada Z^{4a} se selecciona independientemente entre halogeno, $-CN$, $-OR^{n6}$, $-OC(O)R^{p6}$, $-OC(O)NR^{q6}R^{r6}$, $-SR^{n6}$, $-S(O)R^{p6}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p6}$, $-S(O)_2NR^{q6}R^{r6}$, $-NR^{q6}R^{r6}$, $-NR^{n6}COR^{p6}$, $-NR^{n6}CO_2R^{p6}$, $-NR^{n6}CONR^{q6}R^{r6}$, $-NR^{n6}S(O)_2R^{p6}$, $-NR^{n6}S(O)_2OR^{p6}$, $-NR^{n6}S(O)_2NR^{q6}R^{r6}$, NO_2 , $-C(O)R^{n6}$, $-C(O)OR^{n6}$ y $-C(O)NR^{q6}R^{r6}$;

cada Z^{4b} se selecciona independientemente entre alquilo (C_1 - C_4), alquenilo (C_2 - C_4), alquinilo (C_2 - C_4) y haloalquilo (C_1 - C_4);

cada R^{n5} se selecciona independientemente entre H, alquilo (C_1 - C_4), haloalquilo (C_1 - C_4), heteroalquilo (C_1 - C_4), alquenilo (C_2 - C_4) y alquinilo (C_2 - C_4);

cada R^{p5} se selecciona independientemente entre alquilo (C_1 - C_4), haloalquilo (C_1 - C_4), heteroalquilo (C_1 - C_4), alquenilo (C_2 - C_4) y alquinilo (C_2 - C_4);

R^{q5} y R^{r5} se selecciona independientemente cada uno entre H, alquilo (C_1 - C_4), haloalquilo (C_1 - C_4), heteroalquilo (C_1 - C_4), alquenilo (C_2 - C_4) y alquinilo (C_2 - C_4);

cada R^{n6} se selecciona independientemente entre H, alquilo (C_1 - C_4), haloalquilo (C_1 - C_4), heteroalquilo (C_1 - C_4), alquenilo (C_2 - C_4) y alquinilo (C_2 - C_4);

cada R^{p6} se selecciona independientemente entre alquilo (C_1 - C_4), haloalquilo (C_1 - C_4), heteroalquilo (C_1 - C_4), alquenilo (C_2 - C_4) y alquinilo (C_2 - C_4);

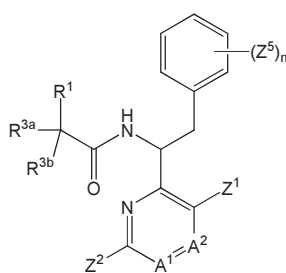
R^{q6} y R^{r6} se selecciona independientemente cada uno entre H, alquilo (C_1 - C_4), haloalquilo (C_1 - C_4), heteroalquilo (C_1 - C_4), alquenilo (C_2 - C_4) y alquinilo (C_2 - C_4);

cada Z^5 se selecciona independientemente entre alquilo (C_1-C_6), halógeno, CN y $-OR^{n7}$, en donde cualquier alquilo (C_1-C_6) de Z^6 está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, o 5); y

cada R^{n7} se selecciona independientemente entre H, alquilo (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4) y carbociclo (C_3-C_7);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0005] La Publicación de Patente de los Estados Unidos N° 2014/0303164A1, publicada el 9 de octubre de 2014, describe compuestos útiles para tratar una infección viral de *Retroviridae* incluyendo una infección causada por el virus del VIH. La publicación de patente de los Estados Unidos N° 2014/0303164A1 se refiere, entre otras cosas, a compuestos de Fórmula IIIId:



IIIId

en donde

A^1 es CH, $C-Z^3$, o nitrógeno;

A^2 es CH or o nitrógeno;

R^1 es arilo de 6-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros, o heterociclo de 3-12 miembros, en donde cualquier arilo de 6-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros, o heterociclo de 3-12 miembros de R^1 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos de Z^4 , en donde cualquier de los grupos de Z^4 son iguales o diferentes;

cada R^{3a} y R^{3b} es independientemente H o aquilo (C_1-C_3);

Z^1 es arilo de 6-12 miembros, heteroarilo de 5-14 miembros o heterociclo de 3-14 miembros, en donde cualquier arilo de 6-12 miembros, heteroarilo de 5-14 miembros o heterociclo de 3-14 miembros de Z^1 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos de Z^{1a} o Z^{1b} , en donde los grupos Z^{1a} y Z^{1b} son iguales o diferentes;

cada Z^{1a} es independientemente carbociclo (C_3 - C_7), heteroarilo de 5-12 miembros, heterociclo de 3-12 miembros, halógeno, -CN, -ORⁿ¹, -OC(O)R^{p1}, -OC(O)NR^{q1}R^{r1}, -SRⁿ¹, -S(O)R^{p1}, -S(O)₂OH, -S(O)₂R^{p1}, -S(O)₂NR^{q1}R^{r1}, -NR^{q1}R^{r1}, -NRⁿ¹COR^{p1}, -NRⁿ¹CO₂R^{p1}, -NRⁿ¹CONR^{q1}R^{r1}, -NRⁿ¹S(O)₂R^{p1}, -NRⁿ¹S(O)₂OR^{p1}, -NRⁿ¹S(O)₂NR^{q1}R^{r1}, -C(O)Rⁿ¹, -C(O)ORⁿ¹, -C(O)NR^{q1}R^{r1} y -S(O)₂NRⁿ¹COR^{p1}, en donde cualquier carbociclo (C_3 - C_7), heteroarilo de 5-12 miembros y heterociclo de 3-12 miembros de Z^1 está opcionalmente sustituida con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos de Z^{1c} o Z^{1d} , en donde los grupos Z^{1c} y Z^{1d} son los mismo o diferentes;

cada Z^{1b} es independientemente alquilo (C_1 - C_8) opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 halógenos, que son iguales o diferentes;

cada Z^{1c} es independientemente halógeno, -CN, -OH, -NH₂, -C(O)NR^{q2}R^{r2}, o heteroalquilo (C_1 - C_8);

cada Z^{1d} es independientemente alquilo (C_1 - C_8) o haloalquilo (C_1 - C_8);

cada Rⁿ¹ es independientemente H, alquilo (C_1 - C_8), carbociclo (C_3 - C_7), heterociclo de 3-7 miembros o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, en donde cualquier carbociclo (C_3 - C_7), heterociclo de 3-7 miembros, o heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros de Rⁿ¹ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos de Z^{1c} o Z^{1d} , en donde los grupos Z^{1c} y Z^{1d} son los mismo o diferentes, y en donde cualquier alquilo (C_1 - C_8) de Rⁿ¹ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos de Z^{1c} , en donde los grupos de Z^{1c} son los mismos o diferentes;

cada R^{p1} es independientemente alquilo (C_1 - C_8), carbociclo (C_3 - C_7), heterociclo de 3-7 miembros, o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, en donde cualquier carbociclo (C_3 - C_7), heterociclo de 3-7 miembros, o heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros de R^{p1} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos de Z^{1c} o Z^{1d} , en donde los grupos Z^{1c} y Z^{1d}

son los mismo o diferentes, y en donde cualquier alquilo (C_1-C_8) de R^{n1} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos de Z^{1c} , en donde los grupos de Z^{1c} son los mismos o diferentes;

cada R^{q1} y R^{r1} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), carbociclo (C_3-C_7), heterociclo de 3-7 miembros, o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, en donde cualquier carbociclo (C_3-C_7), heterociclo de 3-7 miembros o heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros de R^{q1} o R^{r1} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos de Z^{1c} o Z^{1d} , en donde los grupos Z^{1c} y Z^{1d} son los mismo o diferentes, y en donde cualquier alquilo (C_1-C_8) de R^{q1} o R^{r1} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos de Z^{1c} , en donde los grupos de Z^{1c} son los mismos o diferentes, o R^{q1} y R^{r1} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros, en donde el heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos de Z^{1c} o Z^{1d} , en donde los grupos Z^{1c} y Z^{1d} son iguales o diferentes;

cada R^{q2} y R^{r2} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), carbociclo (C_3-C_7), o R^{q2} y R^{r2} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros;

Z^1 es arilo de 6-12 miembros, heteroarilo de 5-14 miembros o heterociclo de 3-14 miembros, en donde cualquier arilo de 6-12 miembros, heteroarilo de 5-14 miembros o heterociclo de 3-14 miembros de Z^1 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos de Z^{1a} o Z^{1b} , en donde los grupos Z^{1a} y Z^{1b} son iguales o diferentes;

Z^2 es alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), arilo de 6-12 miembros, heteroarilo C-enlazado de 5-12 miembros, heterociclo C-enlazado de 3-12 miembros, $-C(O)R^{n3}$, or $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$, en donde cualquier arilo de 6-12 miembros, heteroarilo C-enlazado de 5-12 miembros o heterociclo C-enlazado de 3-12 miembros de Z^2 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos de Z^{2b} o Z^{2c} , en donde los grupos Z^{2b} y Z^{2c} son los mismo o diferentes, y en donde cualquier alquenilo (C_2-C_8) o alquinilo (C_2-C_8) de Z^2 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos de Z^{2c} , en donde los grupos de Z^{2c} son iguales o diferentes;

cada R^{n3} es independientemente H o alquilo (C_1-C_4);

cada R^{q3} y R^{r3} es independientemente H o alquilo (C_1 - C_4);

cada Z^{2b} es independientemente oxo, alquilo (C_1 - C_4), heteroalquilo (C_1 - C_4) o haloalquilo (C_1 - C_4);

cada Z^{2c} es independientemente oxo, halógeno, CN, $-OR^{n4}$, $-OC(O)R^{p4}$, $-OC(O)NR^{q4}R^{r4}$, $-SR^{n4}$, $-S(O)R^{p4}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p4}$, $-S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}COR^{p4}$, $-NR^{n4}CO_2R^{p4}$, $-NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, $-NO_2$, $-C(O)R^{n4}$, $-C(O)OR^{n4}$, o $-C(O)NR^{q4}R^{r4}$;

cada R^{n4} es independientemente H, alquilo (C_1 - C_4), haloalquilo (C_1 - C_4) o heteroalquilo (C_1 - C_4);

cada R^{p4} es independientemente alquilo (C_1 - C_4), haloalquilo (C_1 - C_4) o heteroalquilo (C_1 - C_4);

cada R^{q4} y R^{r4} es independientemente H, alquilo (C_1 - C_4), haloalquilo (C_1 - C_4) o heteroalquilo (C_1 - C_4);

cada Z^3 es independientemente un heteroalquilo (C_1 - C_4);

cada Z^4 es independientemente oxo, alquilo (C_1 - C_8), carbociclo (C_3 - C_7), halógeno, , -CN, $-OR^{n5}$, $-NR^{q5}R^{r5}$, $-NR^{n5}COR^{p5}$, $-NR^{n5}CO_2R^{p5}$, $-C(O)R^{n5}$, $-C(O)OR^{n5}$, o $-C(O)NR^{q5}R^{r5}$, en donde cualquier carbociclo (C_3 - C_7) o alquilo (C_1 - C_8) de Z^4 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos de Z^{4a} , en donde los grupos de Z^{4a} son iguales o diferentes;

cada Z^{4a} es independientemente halógeno, -CN, o $-OR^{n6}$;
 cada R^{n5} , R^{p5} , R^{q5} , R^{r5} , y R^{n6} es independientemente H o alquilo (C_1 - C_4);
 Cada Z^5 es independientemente halógeno, que puede ser igual o diferente; y n es 0, 1, 2 ó 3;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

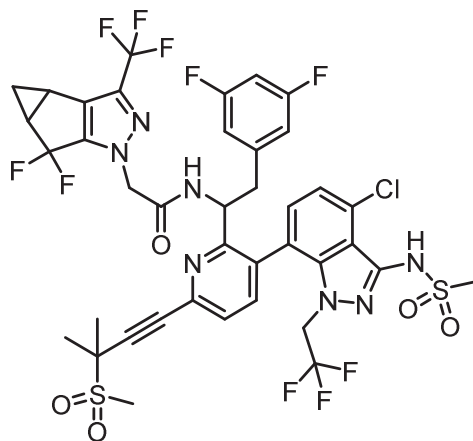
[0006] A pesar de las anteriores descripciones, existe una necesidad de compuestos que sean potentes y estables y que muestren perfiles farmacocinéticos y/o farmacodinámicos mejorados para el tratamiento de una infección viral de *Retroviridae* que incluye una infección causada por el virus del VIH.

[0007] También de interés en el área de terapias y tratamientos del VIH se está extendiendo la propiedad farmacocinética de los regímenes proporcionados a los pacientes. Mientras que los regímenes actuales para el tratamiento del VIH han progresado lo suficiente como para que los pacientes ya no tengan que tomar múltiples píldoras varias veces al día, los pacientes todavía deben tomar una píldora todos los días durante el lapso previsible de su vida. Por lo tanto, sería beneficioso tener terapias contra el VIH que requieran que los pacientes tomen la medicación menos de una vez al día (por ejemplo, una vez cada dos días, una vez a la semana, una vez cada semana, una vez al mes, etc.).

[0008] Se proporcionan aquí compuestos nuevos que exhiben potencia mejorada, estabilidad metabólica mejorada, y perfiles farmacocinéticos y/o farmacodinámicos mejorados.

RESUMEN

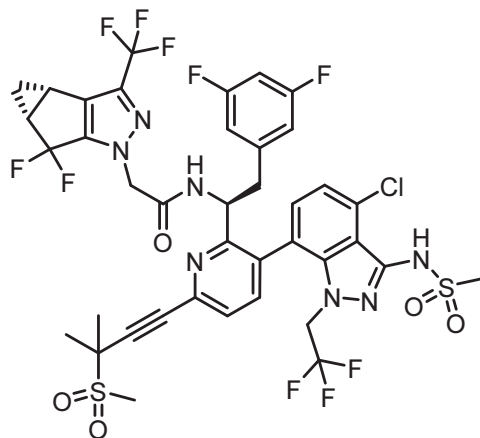
[0009] En algunas realizaciones, la presente descripción se refiere a un compuesto de fórmula (Ia):



(Ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

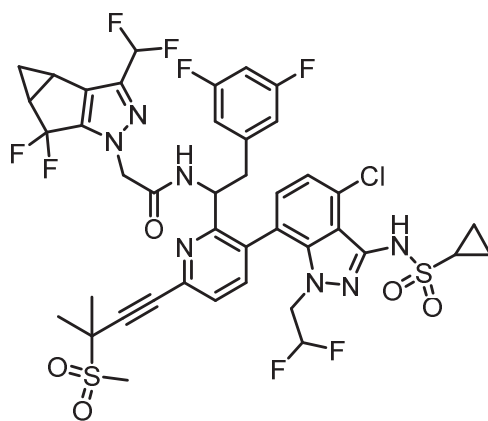
[0010] En algunas realizaciones, la presente descripción se refiere a un compuesto de fórmula (Ib):



(Ib)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

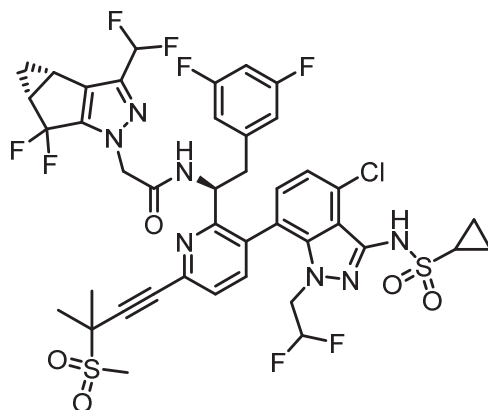
[0011] En algunas realizaciones, la presente descripción se refiere a un compuesto de fórmula (IIa):



(IIa)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0012] En algunas realizaciones, la presente descripción se refiere a un compuesto de fórmula (IIb):



(IIb)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0013] En una realización, la presente descripción se refiere al uso de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de una enfermedad en un sujeto que lo necesite.

[0014] En una realización, la presente descripción se refiere al uso de un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de una enfermedad en un sujeto que lo necesite.

[0015] En ciertas realizaciones, la presente descripción se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica es una forma inyectable. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica es adecuada para la administración oral.

[0016] En algunas realizaciones, la presente descripción se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica es una forma parenteral (por ejemplo,

inyectable). En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica es adecuada para la administración oral.

[0017] En ciertas realizaciones, la presente descripción se refiere a un artículo de fabricación que comprende una dosificación unitaria de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0018] En algunas realizaciones, la presente descripción se refiere a un artículo de fabricación que comprende una dosificación unitaria de un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y / o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0019] En ciertas realizaciones, la presente descripción se refiere a un método para tratar o prevenir una infección por VIH en un sujeto que lo necesite, comprende administrar al sujeto un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0020] En algunas realizaciones, la presente descripción se refiere a 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 (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0021] En ciertas realizaciones, la presente descripción se refiere a un método para prevenir una infección por VIH en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, el sujeto corre el riesgo de contraer el virus del VIH, tal como un sujeto que tiene uno o más factores de riesgo conocidos por estar asociados con la contracción del virus del VIH.

[0022] En ciertas realizaciones, la presente descripción se refiere a un método para prevenir una infección por VIH en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, el sujeto corre el riesgo de contraer el virus del VIH, tal como un sujeto que tiene uno o más factores de riesgo conocidos por estar asociados con la contracción del virus del VIH.

[0023] En ciertas realizaciones, la presente descripción se refiere a 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 (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales.

[0024] En ciertas realizaciones, la presente descripción se refiere a 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 (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales.

[0025] En ciertas realizaciones, la presente descripción se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en terapia médica.

[0026] En ciertas realizaciones, la presente descripción se refiere a un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en terapia médica.

[0027] En ciertas realizaciones, la presente descripción se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento o la prevención de una infección por VIH en un sujeto.

[0028] En ciertas realizaciones, la presente descripción se refiere a un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de una infección por VIH en un sujeto.

[0029] En ciertas realizaciones, la presente descripción se refiere al uso de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una infección por VIH en un sujeto.

[0030] En ciertas realizaciones, la presente descripción se refiere al uso de un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una infección por VIH en un sujeto.

[0031] En otra realización, la presente descripción se refiere a intermediarios útiles para la síntesis del compuesto de fórmula (Ia) o (Ib).

[0032] En otra realización, la presente descripción se refiere a productos intermediarios útiles para la síntesis del compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb).

[0033] En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y / o (IIb) es la sal sódica.

[0034] En el presente documento se describen realizaciones adicionales de la presente descripción.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0035] La FIG. 1 muestra ^1H NMR de (400 MHz, Metanol- d_4) of *N*-((*S*)-1-(3-(4-cloro-3-(metilsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3*b*,4,4*a*,5-tetrahidro-1*H*-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-*c*]pirazol-1-il)acetamida.

[0036] La FIG. 2 muestra ^1H NMR de (400 MHz, Metanol- d_4) *N*-((*S*)-1-(3-(4-cloro-3-(ciclopropanesulfonamido)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3*b*,4,4*a*,5-tetrahidro-1*H*-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-*c*]pirazol-1-il)acetamida.

[0037] La FIG. 3 muestra la concentración plasmática (nM) del compuesto 38 después de una única dosis subcutánea (SC) en ratas.

[0038] La FIG. 4 muestra una gráfica de la concentración en plasma en el tiempo de 200 mg/mL de la Fórmula Ib en 2% de poloxámero 188 en solución salina cuando se administró subcutáneamente en perros a 6 mg/kg.

[0039] La FIG. 5 muestra una gráfica de la concentración en plasma en el tiempo de 100 mg/mL de la Fórmula Ib en poloxámero 188 al 2% en solución salina cuando se administró subcutáneamente en perros a 6 mg/kg.

[0040] La FIG. 6 muestra una gráfica de la concentración en plasma en el tiempo de 200 mg/mL de la Fórmula Ib, sal de sodio en poloxámero 188 al 2% en solución salina cuando se administró subcutáneamente en perros a 6 mg / kg.

[0041] La FIG. 7 muestra un gráfico de la concentración en plasma en el tiempo de 100 mg/mL de la Fórmula Ib, en forma de ácido libre en NMP cuando se administró subcutáneamente en perros a 6 mg/kg.

[0042] La FIG. 8 muestran un gráfico de la concentración en plasma en el tiempo de 200 mg/mL de la Fórmula Ib, en forma de ácido libre en NMP cuando se administró subcutáneamente en perros a 6 mg/kg.

[0043] La FIG. 9 muestra una gráfica de la concentración en plasma en el tiempo de 200 mg/mL de la Fórmula Ib, sal de sodio en NMP cuando se administró subcutáneamente en sujetos a 6 mg/kg.

[0044] La FIG. 10 muestra un gráfico de la concentración en plasma en el tiempo de 200 mg/mL de la Fórmula Ib en 10% de etanol, 12% de agua y 78% de PEG 200 cuando se administró subcutáneamente en sujetos a 6 mg/kg.

[0045] La FIG. 11 muestra una gráfica de concentración en plasma en el tiempo de 200 mg/mL de la Fórmula Ib, sal *in situ*, en 10% de etanol, 12% de agua y 77% de PEG 200 cuando se administró subcutáneamente en sujetos a 6 mg/kg.

[0046] La FIG. 12 muestra un gráfico de la concentración plasmática en el tiempo de 200 mg/mL de la Fórmula Ib en 10% de etanol, 13% de agua y 77% de glicofurol, con 1,2 eq. mol de NaOH para formar sal de Na *in situ* cuando se administró en sujetos a 6 mg/kg.

[0047] La FIG. 13 muestra un gráfico de concentración en plasma en el tiempo de una dosis oral fijada de 7,5 mg de la Fórmula Ib en 10% de etanol, 20% de Vitamina E TPGS, 70% de MIGLYOL 812 en perros.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0048] La siguiente descripción se hace con el entendimiento de que la presente descripción ha de considerarse como una ejemplificación de la materia reivindicada y no pretende limitar las reivindicaciones adjuntas a las realizaciones específicas ilustradas. Los encabezados utilizados a lo largo de esta descripción se proporcionan por conveniencia y no se deben interpretar para limitar las reivindicaciones de ninguna manera. Las realizaciones ilustradas bajo cualquier encabezado pueden combinarse con las realizaciones ilustradas bajo cualquier otro encabezado.

[0049] A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que comúnmente entiende una persona versada en la técnica.

[0050] Cuando se usan los nombres comerciales en el presente documento, se pretende incluir de forma independiente el producto del nombre comercial y el(los) ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) del nombre comercial.

[0051] Como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un" y "una", y "el" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por lo tanto, *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.

[0052] Tal como se usa en el presente documento, el término " $C_{\max}$ " se refiere a la concentración máxima en plasma/suero observada del fármaco.

[0053] "Farmacéuticamente aceptable" se refiere a compuestos, sales, composiciones, formas de dosificación y otros materiales que son útiles en la preparación de una composición farmacéutica que es adecuada para uso farmacéutico veterinario o humano.

[0054] "Excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye sin limitación cualquier adyuvante, vehículo, excipiente, agente deslizante, edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, tensoactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de

suspensión, estabilizador, agente isotónico, disolvente o emulsificante que ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos como aceptable para uso en seres humanos o animales domésticos.

[0055] "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 posea) la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Tales sales incluyen sales formadas por adición de ácido 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 bencensulfónico, ácido benzoico, ácido canforsulfónico, ácido cítrico, ácido etansulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptonico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, 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 se sustituye por cualquier ion metálico, *por ejemplo*, un ion de un metal alcalino (*por ejemplo*, sodio o potasio), un ion alcalinotérreo (*por ejemplo*, calcio o magnesio) o un ion aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares. También se incluyen en esta definición el amonio y las sales de amonio sustituidas o cuaternizadas. Se pueden encontrar listas representativas no limitadas de sales farmacéuticamente aceptables en S.M. Berge et al., J. Pharma Sci., 66(1), 1-19 (1977), y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, R. Hendrickson, ed., 21st edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, (2005), at p. 732, Table 38-5, ambos de los cuales se incorporan aquí por referencia en el presente documento.

[0056] "Sujeto" y "sujetos" se refiere a humanos, animales domésticos (*por ejemplo*, perros y gatos), animales de granja (*por ejemplo*, ganado vacuno, caballos, ovejas, cabras y cerdos), animales de laboratorio (*por ejemplo*, ratones, ratas, hámsteres, conejillos de indias, cerdos, conejos, perros y monos), y similares.

[0057] Tal como se utiliza en el presente documento, "tratamiento" o "tratando" es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados. Para los propósitos de la presente

descripción, los resultados beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, el alivio de un síntoma y/o disminución de la extensión de un síntoma y/o la prevención de un empeoramiento de un síntoma asociado con una enfermedad o condición. En una realización, "tratamiento" o "tratando" incluye uno o más de los siguientes: a) inhibición de la enfermedad o condición (*por ejemplo*, disminución de uno o más síntomas resultantes de la enfermedad o condición y/o disminución de la extensión de la enfermedad o condición); b) retardar o detener el desarrollo de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o condición (*por ejemplo*, estabilizar la enfermedad o condición, retrasar el empeoramiento o la progresión de la enfermedad o condición); y/o c) aliviar la enfermedad o condición, por ejemplo, causar la regresión de los síntomas clínicos, mejorar el estado de la enfermedad, retrasar la progresión de la enfermedad, aumentar la calidad de vida, y/o prolongar la supervivencia.

[0058] Como se usa en el presente documento, el desarrollo "retrasado" de una enfermedad o condición significa aplazar, dificultar, relentizar, retardar, estabilizar y/o posponer el desarrollo de la enfermedad o condición. Este retraso puede ser de varias extensiones de tiempo, dependiendo de la historia de la enfermedad y/o del sujeto que se esté tratando. Como es evidente para una persona versada en la técnica, un retraso suficiente o significativo puede, en efecto, abarcar la prevención, en el sentido en que el sujeto no desarrolla la enfermedad o condición. 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 período de tiempo determinado, en comparación con no utilizar el método. Tales comparaciones pueden basarse en estudios clínicos, utilizando un número estadísticamente significativo de sujetos. Por ejemplo, el desarrollo del SIDA puede detectarse utilizando métodos conocidos, como confirmar el estado de VIH⁺ de un sujeto y evaluar el recuento de linfocitos T del sujeto u otra indicación del desarrollo del SIDA, como fatiga extrema, pérdida de peso, diarrea persistente, fiebre alta, hinchazón de los ganglios linfáticos en el cuello, las axilas o la ingle, o la presencia de una condición oportunista que se sabe que está asociada con el SIDA (*por ejemplo*, una condición que generalmente no está presente en sujetos con sistemas inmunológicos en funcionamiento). El desarrollo también puede referirse a la progresión de la enfermedad que puede ser inicialmente indetectable e incluye la aparición, la recurrencia y el inicio.

[0059] Como se usa en el presente documento, "prevención" o "previniendo" se refiere a un régimen que protege contra la aparición de la enfermedad o trastorno de tal manera que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen. Por lo tanto, la "prevención" se refiere a la administración de una terapia (por ejemplo, administración de una sustancia terapéutica) a un sujeto antes de que los signos de la enfermedad sean detectables en el sujeto (por ejemplo, administración de una sustancia terapéutica a un sujeto en ausencia de agentes infecciosos detectables en el sujeto (por ejemplo, un virus)). El sujeto puede ser un individuo en riesgo de desarrollar la enfermedad o trastorno, tal como un individuo que tiene uno o más factores de riesgo que se sabe están asociados con el desarrollo o el inicio de la enfermedad o trastorno. Por lo tanto, el término "prevención de la infección por VIH" se refiere a la administración a un sujeto que no tiene una infección detectable por VIH, una sustancia terapéutica anti-VIH. Se entiende que el sujeto para la terapia preventiva anti-VIH puede ser un individuo en riesgo de contraer el virus del VIH. Además, se entiende que la prevención puede no resultar en una protección completa contra el inicio de la enfermedad o trastorno. En algunos casos, la prevención incluye reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad o trastorno. La reducción del riesgo puede no resultar en la eliminación completa del riesgo de desarrollar la enfermedad o trastorno.

[0060] Como se usa en este 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 condición detectable, y puede o puede no haber presentado enfermedad detectable antes del tratamiento de los métodos descritos en el presente documento. "En riesgo" denota que un individuo tiene uno o más de los denominados factores de riesgo, que son parámetros medibles que se correlacionan con el desarrollo de una enfermedad o condición y que son conocidos en la técnica. Un individuo que tiene uno o más de estos factores de riesgo tiene una mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad o condición que un individuo sin estos factores de riesgo. Por ejemplo, las personas con riesgo de SIDA son las que tienen VIH.

[0061] Tal como se usa en el presente documento, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad que es eficaz para provocar la respuesta biológica o médica deseada, incluyendo la cantidad de un compuesto que, cuando se

administra a un sujeto para tratar una enfermedad, es suficiente para efecto de tal tratamiento para la enfermedad o para una cantidad que sea eficaz para proteger contra la contracción o el inicio de una enfermedad. La cantidad efectiva variará dependiendo del compuesto, la enfermedad, su gravedad y la edad, peso, etc., del sujeto a tratar. La cantidad eficaz puede incluir un intervalo de cantidades. Como se entiende en la técnica, una cantidad eficaz puede estar en una o más dosis, *es decir*, puede ser necesaria una única dosis o dosis múltiples para lograr el resultado de tratamiento deseado. Se puede considerar una cantidad eficaz en el contexto de la administración de uno o más agentes terapéuticos y se puede considerar que un solo agente se administra en una cantidad eficaz si, junto con uno o más de otros agentes, un resultado deseable o beneficioso puede ser o se consigue. Las dosis adecuadas de cualquier compuesto coadministrado pueden disminuirse opcionalmente debido a la acción combinada de los compuestos (*por ejemplo*, efectos aditivos o sinérgicos).

[0062] Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1: 1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". Una mezcla de enantiómeros en una proporción distinta de 1: 1 es una mezcla "escalemica".

[0063] Los "diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí.

[0064] La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema R-S de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral puede especificarse mediante R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida pueden designarse (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro- o levorrotatorio) a la que giran la luz polarizada en el plano a la longitud de onda de la línea D de sodio. Algunos de los compuestos aquí descritos contienen uno o más centros asimétricos y/o rotación impedida alrededor de un eje de enlace y pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-.

[0065] Salvo que se indique expresamente lo contrario, la presente descripción incluye todos los tautómeros de los compuestos detallados en el presente documento, aunque sólo se

represente expresamente un tautómero (*por ejemplo*, ambas formas tautoméricas se pretenden y describen presentando una forma tautomérica donde puede existir un par de tautómeros). Por ejemplo, si se hace referencia a un compuesto que contiene una amida (*por ejemplo*, por estructura o nombre químico), se entiende que el correspondiente tautómero ácido imídico está incluido en esta descripción y se describe de la misma manera que si la amida se refiere expresamente sola o junto con el ácido imídico. Cuando pueden existir más de dos tautómeros, la presente descripción incluye todos estos tautómeros aunque sólo se represente una única forma tautomérica por nombre químico y/o estructura.

[0066] La presente descripción también proporciona profármacos del compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib). Un "profármaco" se define en el campo farmacéutico como un derivado biológicamente inactivo de un fármaco que, tras la administración al cuerpo humano, se convierte en el fármaco padre biológicamente activo de acuerdo a alguna vía química o enzimática.

[0067] Adicionalmente, en algunas realizaciones, la presentación descripción también proporciona profármacos del compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb).

[0068] Una persona versada en la técnica entenderá que esta descripción incluye también cualquier compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)) que puede enriquecerse en cualquiera o 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).

[0069] Se describen también compuestos en los que de 1 a n átomos de hidrógeno unidos a átomos de carbonos pueden ser reemplazados 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 radiactivo 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, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527 (1984). Tales compuestos se sintetizan por medios bien conocidos en la

técnica, por ejemplo empleando materiales de partida en los que uno o más átomos de hidrógeno han sido sustituidos por deuterio.

[0070] Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos descritos incluyen también isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I , y ^{125}I , respectivamente. La sustitución con isótopos emisores de positrones, como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , pueden ser útiles en estudios de Topografía por emisión de positrones (TEP) para examinar la ocupación del receptor en el sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de Fórmula (Ia) o (Ib) se pueden preparar generalmente por técnicas convencionales conocidas por las personas versadas en la técnica o por procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos que se exponen a continuación usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

[0071] Adicionalmente, en algunas realizaciones, los compuestos marcados isotópicamente de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb) pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por las personas versadas en la técnica o por procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos que se exponen a continuación usando un reactivo apropiado marcado isotópicamente en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

[0072] Los compuestos descritos en este documento pueden tener centros quirales y/o centros isoméricos geométricos (isómeros E y Z), y debe entenderse que todos estos isómeros ópticos, enantioméricos, diastereoisómeros y geométricos están incluidos. Donde los compuestos están representados en su forma quiral, se entiende que la realización abarca, pero no se limita a, la específica forma diastereoméricamente o enantioméricamente enriquecida. Cuando la quiralidad no se especifica pero está presente, se entiende que la realización se dirige a la específica forma diastereoméricamente o enantioméricamente enriquecida; o una mezcla racémica o escalemica de tal(es) compuesto(s). Como se usa en el presente documento, "mezcla escalemica" es una mezcla de estereoisómeros en una relación distinta de 1:1.

[0073] También se proporcionan hidratos, solvatos, formas tautómericas, polimorfos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento.

[0074] En una realización preferida, la presente descripción se refiere al uso del compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) en el tratamiento de una infección viral de *Retroviridae* que incluye una infección causada por el virus del VIH que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz a un sujeto que lo necesite.

[0075] En una realización preferida, la presente descripción se refiere a el compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb) en el tratamiento de una infección viral de *Retroviridae* que incluye una infección causada por el virus del VIH que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz a un sujeto que lo necesite.

[0076] Es un objetivo deseable descubrir un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tenga una CE_{50} baja. El valor CE_{50} se refiere a la concentración de un compuesto en un ensayo que alcanza el 50% de la eficacia máxima. Un compuesto con una CE_{50} inferior alcanza una eficacia similar con una concentración de compuesto más baja con respecto a un compuesto con una CE_{50} mayor. Por lo tanto, generalmente se prefiere un CE_{50} inferior para el desarrollo de fármacos.

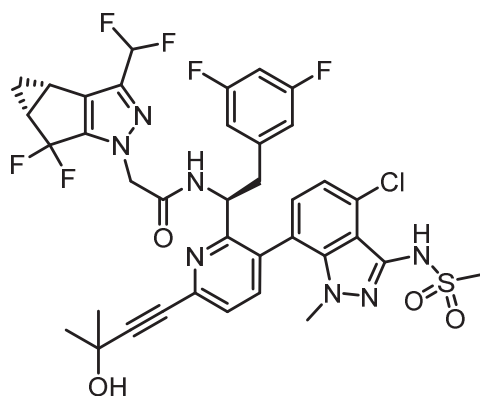
[0077] Es un objetivo deseable descubrir un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tenga una buena estabilidad física y/o química. Un aumento en la estabilidad global de un compuesto puede proporcionar un aumento en el tiempo de circulación en el cuerpo. Con menos degradación, un compuesto estable puede administrarse en dosis más bajas y mantener la eficacia. Además, con menos degradación, hay menos preocupación por los subproductos de la degradación de un compuesto.

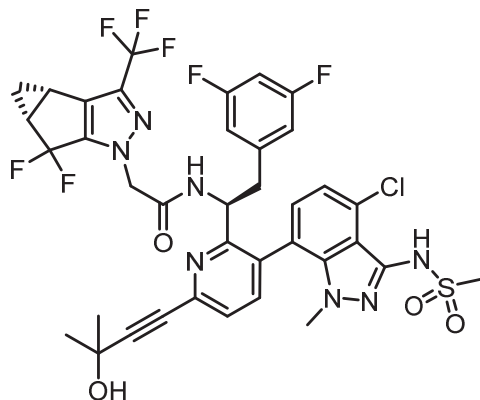
[0078] Es un objetivo deseable descubrir un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tenga perfiles farmacocinéticos y/o farmacodinámicos mejorados y una vida media larga. Es ventajoso que un fármaco tenga un aclaramiento moderado o bajo y una vida media larga, ya que esto puede conducir a una buena biodisponibilidad y alta exposición en la exposición sistémica. La reducción del aclaramiento y el aumento de la vida

media de un compuesto podrían reducir la dosis diaria requerida para la eficacia y por lo tanto dar un mejor perfil de eficacia y seguridad. Así, perfiles farmacocinéticos y/o farmacodinámicos mejorados y larga vida media pueden proporcionar un mejor cumplimiento por parte del paciente.

[0079] Es un objetivo deseable descubrir un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tenga un buen perfil farmacocinético a partir de una formulación inyectable de liberación lenta. Es ventajoso que un fármaco tenga una baja CE_{50} y una farmacocinética de acción prolongada, ya que esto puede conducir a una baja frecuencia de administración. La reducción de la frecuencia de administración puede proporcionar un mejor cumplimiento por parte del paciente. La reducción de la frecuencia de administración puede ser deseable para pacientes con acceso difícil o limitado a la atención médica.

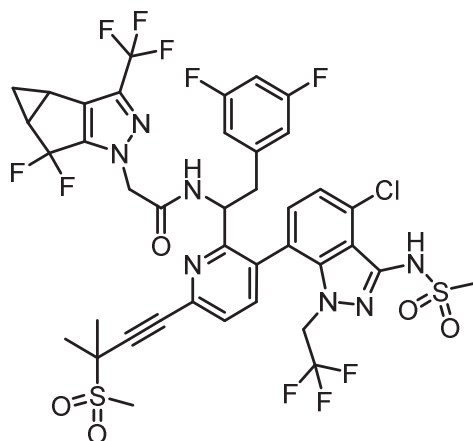
[0080] De manera ventajosa, se ha descubierto un compuesto de fórmula (Ia) y (Ib) en el presente documento que proporciona ventajas en comparación con compuestos estructuralmente cercanos (designados en el presente documento como compuestos A y B) descritos en la Publicación de Patente de los Estados Unidos No. 2014/0296266A1 and 2014/0303164A1:





Compuesto B

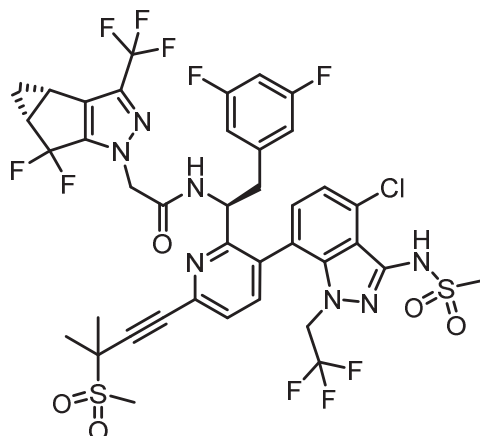
[0081] Por lo tanto, la presente descripción incluye, pero no se limita a la provision de un compuesto de fórmula (Ia)



(Ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y métodos de utilización del compuesto de fórmula (Ia) para el tratamiento de una infección viral de *Retroviridae* que incluye una infección causada por el virus del VIH.

[0082] Por lo tanto, la presente descripción incluye, pero no se limita a la provision de un compuesto de fórmula (Ib)

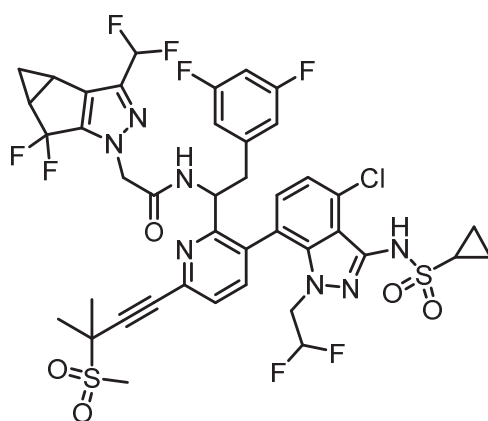


(Ib)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y métodos de utilización del compuesto de fórmula (Ib) para el tratamiento de una infección viral de *Retroviridae* que incluye una infección causada por el virus del VIH.

[0083] También se describe en el presente documento un compuesto de fórmula (IIa) y (IIb), que proporciona ventajas en comparación con los Compuestos A y B (mostrados anteriormente).

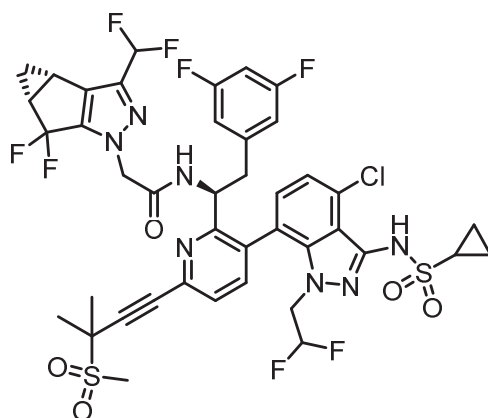
[0084] Por lo tanto, la presente descripción incluye, pero no se limita a la provision de un compuesto de fórmula (IIa)



(IIa)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y métodos de utilización del compuesto de fórmula (Ib) para el tratamiento de una infección viral de *Retroviridae* que incluye una infección causada por el virus del VIH.

[0085] Por lo tanto, la presente descripción incluye, pero no se limita a la provision de un compuesto de fórmula (IIb)



(IIb)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y métodos de utilización del compuesto de fórmula (IIb) para el tratamiento de una infección viral de *Retroviridae* que incluye una infección causada por el virus del VIH.

[0086] En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos) se usan para prevenir una infección por VIH en un sujeto. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se usan para prevenir una infección por VIH en un sujeto en riesgo de infección. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se usan para la profilaxis previa a la exposición (PrEP por sus siglas en inglés, pre-exposure prophylaxis) para reducir el riesgo de VIH-1 adquirido sexualmente.

[0087] Se cree que los compuestos descritos en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) son activos contra los mutantes de VIH-1 principales seleccionados por inhibidores

de proteasa (IP) clínicos, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR), inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR) e inhibidores de la integrasa (INSTI por sus siglas en inglés, Integrase strand transfer inhibitors).

Terapia de Combinación

[0088] En ciertas realizaciones, se proporciona 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 (por ejemplo, un compuesto de fórmula (Ia) or (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales (por ejemplo, uno, dos, tres, o cuatro, o uno o dos; o uno a tres; o uno a cuatro).

[0089] En algunas realizaciones, se proporciona 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 (por ejemplo, un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales (por ejemplo, uno, dos, tres, o cuatro, o uno o dos; o uno a tres; o uno a cuatro). En una realización, se proporciona 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 (por ejemplo, un compuesto de fórmula (Ia) (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales (por ejemplo, uno, dos, tres, o cuatro, o uno o dos; o uno a tres; o uno a cuatro).

[0090] En una realización, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales (por ejemplo, uno, dos, tres, o cuatro, o uno o dos; o uno a tres; o uno a cuatro), y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0091] En una realización, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales (por ejemplo, uno, dos, tres, o cuatro, o uno o dos; o uno a tres; o uno a cuatro), y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0092] En ciertas realizaciones, la presente descripción proporciona un método para tratar una infección por VIH, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)) , 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.

[0093] En ciertas realizaciones, la presente descripción proporciona un método para tratar una infección por VIH, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb))) , 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.

[0094] En ciertas realizaciones, la presente descripción proporciona un método para tratar una infección por VIH, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb))) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0095] En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), 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 (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un agente terapéutico adicional. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con tres agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con cuatro agentes terapéuticos adicionales. Los agentes terapéuticos uno, dos, tres, cuatro o más adicionales pueden ser diferentes agentes terapéuticos seleccionados de la misma clase de agentes terapéuticos, y/o pueden ser seleccionados de diferentes clases de agentes terapéuticos.

[0096] En algunas realizaciones, se combina un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, se combina un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un agente terapéutico adicional. En algunas realizaciones, se combina un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos agentes terapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, se combina un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con tres agentes terapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, se combina un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con cuatro agentes terapéuticos adicionales. Los agentes terapéuticos uno, dos, tres, cuatro o más adicionales pueden ser diferentes agentes terapéuticos seleccionados de la misma clase de agentes terapéuticos, y/o pueden ser seleccionados de diferentes clases de agentes terapéuticos.

Administración de Terapia de Combinación de VIH

[0097] En ciertas realizaciones, se administra un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es administrada con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La coadministración de un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más agentes terapéuticos adicionales se refiere generalmente a la administración simultánea o secuencial de un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)) y uno o más agentes terapéuticos adicionales, de tal manera que las cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptada del mismo, y uno o más agentes terapéuticos adicionales están ambos presentes en el cuerpo del sujeto. Cuando se administra secuencialmente, la combinación puede administrarse en dos o más administraciones.

[0098] En ciertas realizaciones, se administra un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es administrada con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La coadministración de un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más agentes terapéuticos adicionales se refiere generalmente a la administración simultánea o secuencial de un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb)) y uno o más agentes terapéuticos adicionales, de tal manera que las cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptada del mismo, y uno o más agentes terapéuticos adicionales están ambos presentes en el cuerpo del sujeto. Cuando se administra secuencialmente, la combinación puede administrarse en dos o más administraciones.

[0099] La coadministración incluye la administración de dosis unitarias de los compuestos descritos en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, 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 (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar en cuestión de segundos, minutos o horas de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, se administra primero una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seguido en cuestión de segundos o minutos por la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Alternativamente, se administra primero una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguido por la administración de una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento en cuestión de segundos o minutos (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)). En otras realizaciones, se administra primero una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), seguido, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), por la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, se administra primero una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguido, 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 (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)).

[00100] En algunas realizaciones, la coadministración incluye la administración de dosis unitarias de los compuestos descritos en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, 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 (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar en cuestión de segundos, minutos u horas de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, se administra primero una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo,

un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seguido en cuestión de segundos o minutos por la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Alternativamente, se administra primero una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguido por la administración de una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento en cuestión de segundos o minutos (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)). En otras realizaciones, se administra primero una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), seguido, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), por la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, se administra primero una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguido, 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 (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)).

[00101] Para evitar dudas, la coadministración de un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más agentes terapéuticos adicionales, pueden referirse a la coadministración con uno o más de los agentes terapéuticos descritos en el presente documento, por ejemplo, por ejemplo los agentes enumerados en los párrafos [00111] a [00162].

[00102] En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es combinada con uno o más agentes terapéuticos adicionales en forma de dosificación unitaria para la administración simultánea a un sujeto. En ciertas realizaciones, tal forma de dosificación unitaria puede administrarse por cualquier ruta apropiada a la condición 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. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos se pueden administrar por vía parenteral. En ciertas realizaciones, la forma de dosificación unitaria puede administrarse por vía intravenosa, subcutánea o

intramuscular. En ciertas realizaciones, la forma de dosificación unitaria es oralmente biodisponible y se puede administrar oralmente. En ciertas realizaciones, la forma de dosificación unitaria puede ser una forma de dosificación sólida para administración oral.

[00103] En algunas realizaciones, se combina un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más agentes terapéuticos adicionales en forma de dosificación unitaria para administración simultánea a un sujeto. En ciertas realizaciones, tal forma de dosificación unitaria puede administrarse por cualquier ruta apropiada a la condición 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. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos se pueden administrar por vía parenteral. En ciertas realizaciones, la forma de dosificación unitaria puede administrarse por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular. En ciertas realizaciones, la forma de dosificación unitaria es oralmente biodisponible y se puede administrar oralmente. En ciertas realizaciones, la forma de dosificación unitaria puede ser una forma de dosificación sólida para administración oral.

[00104] El compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales puede administrarse por cualquier ruta apropiada a 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. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos se pueden dosificar por vía parenteral. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos se pueden dosificar por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos son biodisponibles oralmente y se pueden dosificar oralmente.

[00105] El compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales puede administrarse por

cualquier ruta apropiada a 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. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos se pueden dosificar por vía parenteral. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos se pueden dosificar por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos son biodisponibles oralmente y se pueden dosificar oralmente.

[00106] En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se formula como un comprimido, que puede contener opcionalmente uno o más compuestos útiles para tratar el VIH. En ciertas realizaciones, el comprimido puede tener uno o más compuestos útiles para tratar el VIH, tales como inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de integrasa no catalíticos (o alostéricos), potenciadores farmacocinéticos y combinaciones de los mismos.

[00107] En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se formula como un comprimido, el cual puede contener opcionalmente uno o más compuestos útiles para tratar el VIH. En ciertas realizaciones, el comprimido puede tener uno o más compuestos útiles para tratar el VIH, tales como inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de integrasa no catalíticos (o alostéricos), potenciadores farmacocinéticos y combinaciones de los mismos.

[00108] En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se formula como una formulación en solución, que puede contener opcionalmente uno o más compuestos útiles para tratar el VIH. En ciertas realizaciones, el comprimido puede tener uno o más compuestos útiles para tratar el VIH, tales como inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa

reversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de integrasa no catalíticos (o alostéricos), potenciadores farmacocinéticos y combinaciones de los mismos.

[00109] En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se formula como una suspensión, que puede contener opcionalmente uno o más compuestos útiles para tratar el VIH. En ciertas realizaciones, el comprimido puede tener uno o más compuestos útiles para tratar el VIH, tales como inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de integrasa no catalíticos (o alostéricos), potenciadores farmacocinéticos y combinaciones de los mismos

[00110] Ciertas formas de realización, tales comprimidos son adecuados para dosificación diaria.

Terapia de Combinación de VIH

[00111] En las realizaciones anteriores, el agente terapéutico adicional puede ser un agente anti-VIH seleccionado del grupo que consiste en fármacos combinados para tratar el VIH, otros fármacos para tratar el VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico (o alostéricos) del VIH, inhibidores de entrada del VIH, inhibidores de la maduración del VIH, agentes de reversión de la latencia, compuestos que se dirigen a la cápside del VIH, terapias inmunológicas, inhibidores de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas similares a anticuerpos, inhibidores de la proteína de la matriz p17 del VIH, antagonistas de la IL-13, moduladores de la peptidil-prolil cis -trans isomerasa A, inhibidores de la proteína disulfuro isomerasa, antagonistas del receptor del complemento de C5a, inhibidores de la metiltransferasa del ADN, moduladores del gen del VIH vif, antagonistas de la dimerización Vif, inhibidores del factor de infectividad viral del VIH-1, inhibidores de la proteína TAT, moduladores del Nef de VIH-1, moduladores de la tirosina quinasa Hck, inhibidores de linhaje-quinasa-3 (MLK-3), inhibidores de empalme del VIH-1,

inhibidores de la proteína Rev, antagonistas de integrina, inhibidores de nucleoproteínas, moduladores de factor de empalme, moduladores de proteína 1 que contienen dominio COMM, inhibidores de ribonucleasa H del VIH, moduladores de retrociclina, inhibidores de CDK-9, inhibidores de la nonintegrina 1 aglutinantes de ICAM-3 dendríticos, inhibidores de proteína GAG del VIH, inhibidores de la proteína POL del VIH, moduladores del factor H del complemento, inhibidores de la ubiquitina ligasa, inhibidores de quinasa de desoxicitidina, inhibidores de quinasa dependientes de ciclina, estimuladores de PC9 de la proproteína convertasa, inhibidores DDX3X de la ARN helicasa DDX3X dependientes del ATP, Inhibidores complejos de cebado de la transcriptasa reversa, inhibidores G6PD e NADH-oxidasa, potenciadores farmacocinéticos, terapia génica del VIH, vacunas contra el VIH, y combinaciones de los mismo.

[00112] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en fármacos combinados para el VIH, otros fármacos para tratar el VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico del VIH, inhibidores de entrada del VIH (fusión), inhibidores de la maduración del VIH, agentes reversiones de la latencia, inhibidores de la cápside, terapias inmunológicas, inhibidores PI3K, anticuerpos contra el VIH, y anticuerpos biespecíficos, y proteínas terapéuticas similares a anticuerpos y combinaciones de los mismos.

Fármacos Combinados contra el VIH

[00113] Ejemplos de fármacos combinados incluyen ATRIPLA[®] (efavirenz, fumarato de disoproxilo de tenofovir y emtricitabina); COMPLERA[®] (EVIPLERA[®]; rilpivirina, fumarato de disoproxilo de tenofovir y emtricitabina); STRIBILD[®] (elvitegravir, cobicistat fumarato de disoproxilo de tenofovir y emtricitabina); TRUVADA[®] (fumarato de disoproxilo de tenofovir y emtricitabina; TDF+FTC); DESCOVY[®] (fumarato de disoproxilo de tenofovir y emtricitabina); ODEFSEY[®] (alafenamida de tenofovir, emtricitabina y rilpivirina); GENVOYA[®] (alafenamida de tenofovir, emtricitabina, cobicistat y rilpivirina); darunavir, hemifumarato de alafenamida de tenofovir, emtricitabina, y cobicistat; efavirenz, lamivudine, y fumarato de disoproxilo de tenofovir; lamivudina y fumarato de disoproxilo de tenofovir;

tenofovir y lamivudina; alafenamida de tenofovir y emtricitabina; hemifumarato de alafenamida de tenofovir, emtricitabina, y rilpivirina; hemifumarato de alafenamida de tenofovir, emtricitabina, cobicistat, y elvitegravir; COMBIVIR[®] (zidovudina y lamivudina; AZT+3TC); EPZICOM[®] (LIVEXA[®]; sulfato de abacavir y lamivudina; ABC+3TC); KALETRA[®] (ALUVIA[®]; lopinavir y ritonavir; TRIUMEQ[®] (dolutegravir, abacavir, y lamivudina); TRIZIVIR[®] (sulfato de abacavir, zidovudina, y lamivudine; ABC+AZT+3TC); atazanavir y cobicistat; sulfato de atazanavir y cobicistat; sulfato atazanavir y ritonavir; sulfato de atazanavir y cobicistat; sulfato de atazanavir y rotnavir; darunavir y cobicistat; dolutegravir y rilpivirina; dolutegravir y hidrocloreuro de rilpivirina; cabotegravir and rilpivirina; cabotegravir y hidrocloreuro de rilpivirina; dolutegravir, sulfato de abacavir, y lamivudina; lamivudina, nevirapina y zidovudina; raltegravir y lamivudina; doravirina, lamivudina y fumarato de disoproxilo de tenofovir; doravirina, lamivudina, y disoproxil de tenofovir; dolutegravir + lamivudina; lamivudina + abacavir + zidovudina; lamivudina + abacavir; lamivudina + fumarato de disoproxilo de tenofovir; lamivudina + zidovudine + nevirapina; lopinavir + ritonavir; lopinavir + ritonavir + abacavir + lamivudina; lopinavir + ritonavir + zidovudina + lamivudina; tenofovir + lamivudina; y fumarato de disoproxilo de tenofovir + emtricitabina + hidrocloreuro de rilpivirina; lopinavir, ritonavir, zidodina y lamivudina; Vacc-4x y romidepsina; y APH-0812.

Otros fármacos contra el VIH

[00114] Ejemplos de otros fármacos para el tratamiento contra el VIH incluyen acemannan, alisporivir, BanLec, deferiprona, Gamimune, metenkefalin, naltrexona, Prolastina, REP 9, RPI-MN, VSSP, H1viral, SB-728-T, ácido 1,5-dicafeoilquínico, rHIV7-sh1-TAR-CCR5RZ, Terapia génica AAV- eCD4-Ig, terapia génica MazF, BlockAide, ABX-464, AG-1105, APH-0812, BIT-225, CYT-107, HGTV-43, HPH-116, HS-10234, IMO-3100, 02, MK-1376, MK-8507, MK-8591, NOV-205, PA-1050040 (PA-040), PGN-007, SCY-635, SB-9200, SCB-719, TR-452, TEV-90110, TEV - 90112, TEV - 90111, TEV - 90113, RN - 18, Immuglo y VIR - 576.

Inhibidores de la Proteasa del VIH

[00115] Ejemplos de inhibidores de proteasas del VIH incluye amprenavir, atazanavir, brecanavir, darunavir, fosamprenavir, fosamprenavir de calcio, indinavir, sulfato de indinavir, lopinavir, nelfinavir, mesilato de nelfinavir, ritonavir, saquinavir, mesilato de saquinavir, tipranavir, DG-17, TMB-657 (PPL-100), T-169, BL-008 y TMC-310911 .

Inhibidores de la Transcriptasa Reversa del VIH

[00116] Ejemplos de inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa reversa del VIH incluyen dapivirina, delavirdina, mesilato de delavirdina, doravirina, efavirenz, etravirina, lentinan, nevirapina, rilpivirina, AIC-292, KM-023 y VM-1500. Otros ejemplos de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa se describen en la Publicación de Patente de los Estados Unidos N° US2016/0250215.

[00117] Ejemplos de inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa reversa del VIH incluyen adefovir, dipivoxilo de adefovir, azvudina, emtricitabina, tenofovir, alafenamida de tenofovir, fumarato de alafenamida de tenofovir, hemifumarato de alafenamida de tenofovir, disoproxil de tenofovir , fumarato de disoproxil de tenofovir, hemifumarato de disoproxil de tenofovir, VIDEX[®] y VIDEX EC[®] (didanosina, ddl), abacavir, sulfato de abacavir, alovudina, apricitabina, censavudina, didanosina, elvucitabina, festinavir, fosalvudina tidoxilo, CMX-157, dapivirina, doravirina, etravirina, OCR-5753, orotato de disoproxil de tenofovir, fozivudina tidoxilo, lamivudina, fosfazida, estavudina, zalcitabina, zidovudina, GS - 9131, GS - 9148 y KP - 1461.

[00118] En algunas realizaciones, los ejemplos de inhibidores de nucleósidos o nucleótidos de transcriptasa reversa del VIH incluyen adefovir, dipivoxilo de adefovir, azvudina, emtricitabina, tenofovir, alafenamida de tenofovir, fumarato de alafenamida de tenofovir, hemifumarato de alafenamida de tenofovir, disoproxil de tenofovir , fumarato de disoproxil de tenofovir, hemifumarato de disoproxil de tenofovir, VIDEX[®] y VIDEX EC[®] (didanosina, ddl), abacavir, sulfato de abacavir, alovudina, apricitabina, censavudina, didanosina, elvucitabina, festinavir, fosalvudina tidoxilo, CMX-157, dapivirina, doravirina, etravirina, OCR-5753, orotato de disoproxil de tenofovir, fozivudina tidoxilo, lamivudina,

fosfazida, estavudina, zalcitabina, zidovudina, GS - 9131, GS – 9148, KP - 1461 y 4'-etil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina (EFdA).

Inhibidores de la Integrasa del VIH

[00119] Ejemplos de inhibidores de la integrasa del VIH incluyen elvitegravir, curcumina, derivados de la curcumina, ácido chicórico, derivados del ácido cicórico, ácido 3,5-dicafeoilquínico, derivados del ácido 3,5-dicafeoilquínico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, éster fenético del ácido cafeico, derivados del éster fenético del ácido cafeico, tirfostina, derivados de la tirfostina, quercetina, derivados de la quercetina, raltegravir, dolutegravir, JTK-351, bictegravir, AVX-15567, derivados del diceto quinolin-4-1, inhibidor integrasa-LEDGF, ledgins, M-522, M-532, NSC-310217, NSC-371056, NSC-48240, NSC-642710, NSC-699171, NSC-699172, NSC-699173, NSC-699174, ácido estilbendisulfónico, T-169 y cabotegravir.

[00120] Ejemplos de inhibidores de la integrasa del VIH de sitio no catalítico (NCINI), o alostérico, incluyen CX-05045, CX-05168 y CX-14442.

Inhibidores de Entrada del VIH

[00121] Ejemplos de inhibidores de entrada del VIH (fusión) incluyen cenicriviroc, inhibidores de CCR5, inhibidores de gp41, inhibidores de unión de CD4, inhibidores de gp120 e inhibidores de CXCR4.

[00122] Ejemplos de inhibidores de CCR5 se incluyen aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, cenicriviroc, PRO-140, adaptavir (RAP-101), nifeviroc (TD-0232), anti-GP120 / CD4 o CCR5 anticuerpos biespecíficos, B-07, MB-66, polipeptido C25P, TD-0680 y vMIP (Haimipu).

[00123] Ejemplos de inhibidores de gp41 incluyen albuvirtida, enfuvirtida, BMS-986197, enfuvirtida biobetter, enfuvirtida biosimilar, inhibidores de fusión del VIH-1 (P26-Bapc), ITV-1, ITV-2, ITV-3, ITV-4, PIE-12 trímero y sifuvirtida.

[00124] Ejemplos de inhibidores de la fijación de CD4 incluyen ibalizumab y análogos de CADA.

[00125] Ejemplos de inhibidores de gp120 incluyen Radha-108 (receptol) 3B3-PE38, BanLec, nanomedicina a base de bentonita, trometamina de fostemavir, IQP-0831 y BMS-663068.

[00126] Ejemplos de inhibidores de CXCR4 incluyen plerixafor, ALT-1188, péptido N15, y vMIP (Haimipu).

Inhibidores de la Maduración del VIH

[00127] Ejemplos de inhibidores de la maduración del VIH incluyen BMS-955176 y GSK-2838232.

Agentes Revertidores de Latencia

[00128] Ejemplos de agentes revertidores de latencia incluyen inhibidores de histona deacetilasa (HDAC), inhibidores de proteasoma tales como velcade, activadores de proteína cinasa C (PKC), inhibidores de BET-bromodominio 4 (BRD4), ionomicina, PMA, SAHA (ácido suberanihidroxámico o suberoil, anilida, y ácido hidroxámico), IL-15, JQ1, disulfiram, anfotericina B y inhibidores de ubiquitina tales como análogos de largazol y GSK-343.

[00129] Ejemplos de inhibidores de HDAC incluyen romidepsina, vorinostat y panobinostat.

[00130] Ejemplos de activadores de PKC incluyen indolactama, prostratina, ingenol B y DAG-lactonas.

Inhibidores de Cápside

[00131] Ejemplos de inhibidores de la cápside incluyen inhibidores de la polimerización de la cápside o compuestos que alteran la cápside, inhibidores de la nucleocápside del VIH p7

(NCp7) tales como azodicarbonamida, inhibidores de la proteína cápside p24 del VIH, AVI-621, AVI-101, AVI-201, AVI-301 y AVI-CAN1 -15 series;

Terapia Inmunológica

[00132] Ejemplos de terapias inmunológicas incluyen moduladores de receptores tipo toll tales como tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, tlr10, tlr11, tlr12 y tlr13; moduladores programados de la proteína de muerte celular 1 (Pd-1); moduladores programados del ligando de la proteína de muerte 1 (Pd-L1); Agonistas de IL-15; DermaVir; interleucina - 7; plaquenil (hidroxicloroquina); proleucina (aldesleucina, IL-2); interferón alfa; interferón alfa - 2b; interferón alfa-n3; interferón alfa pegilado; interferón gamma; hidroxiurea; micofenolato de mofetilo (MPA) y su derivado éster micofenolato de mofetilo (MMF); ribavirina; rintatolimod, polímero polietilenimina (PEI); gepon; rintatolimod; IL-12; WF-10; VGV-1; MOR-22; BMS-936559; CYT-107, proteína de fusión de interleucina-15/Fc, normferon, peginterferón alfa-2a, peginterferón alfa-2b, interleucina-15 recombinante, RPI-MN, GS-9620 e IR-103.

Inhibidores de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)

[00133] Ejemplos de inhibidores de PI3K incluyen idelalisib, alpelisib, buparlisib, orotato CAI, copanlisib, duvelisib, gedatolisib, neratinib, panulisib, perifosina, pictilisib, pilaralisib, mesilato de puquitinib, rigosertib, rigosertib sódico, 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 anti-VIH, Anticuerpos Biespecíficos y Proteínas Terapéuticas de tipo "Anticuerpo"

[00134] Ejemplos de anticuerpos anti-VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas de tipo “anticuerpo” incluyen DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, derivados Fab, bnABs (anticuerpos anti-VIH-1 ampliamente neutralizantes),

BMS-936559, TMB-360, y aquellos dirigidos a gp120 o gp 41, moléculas de reclutamiento de anticuerpos dirigidas contra VIH, anticuerpos monoclonales anti-CD63, anticuerpos anti-GB de virus C, anti -GB120/CD4, anticuerpos biespecíficos CCR5, anticuerpos monoclonales anti-GB, anticuerpos monoclonales anti-GB63, anticuerpos anti-GB120 / CD4, anticuerpos biespecíficos CCR5, anticuerpos de dominio único anti-nef, anticuerpos anti-Rev, anticuerpos anti-CD18 derivados de camélidos, anticuerpos anti-ICAM-1 derivados de camélidos, DCVax-001, anticuerpos dirigidos a gp140, anticuerpos terapéuticos anti-VIH basados en gp41, mAbs recombinante de humano (PGT-121), ibalizumab, immuglo, MB-66.

[00135] Ejemplos de aquellos que dirigen el VIH de tal manera se incluyen bavituximab, UB-421, C2F5, C2G12, C4E10, C2F5 + C2G12 + C4E10, 3-BNC-117, PGT145, PGT121, MDX010 (ipilimumab), VRC01, A32, 7B2, 10E8, VRC-07-523, VRC-HIVMAB080-00-AB, MGD-014 y VRC07.

Potenciadores Farmacocinéticos

[00136] Ejemplos de potenciadores farmacocinéticos incluyen cobicistat y ritonavir.

Agentes Terapéuticos Adicionales

[00137] Ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluye los compuestos descritos en WO 2004/096286 (Gilead Sciences), WO 2006/015261 (Gilead Sciences), WO 2006/110157 (Gilead Sciences), WO 2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2012/003498 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2013/006738 (Gilead Sciences), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2014/100323 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (University of Pennsylvania), US 2014/0221378 (Japan Tobacco), US 2014/0221380 (Japan Tobacco), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/006792 (Pharma Resources), US 20140221356 (Gilead Sciences), US 20100143301 (Gilead Sciences) and WO 2013/091096 (Boehringer Ingelheim).

Vacunas contra el VIH

[00138] Ejemplos de vacunas contra el VIH incluyen, vacunas peptídicas, vacunas de proteína de subunidad recombinante, vacunas de vector vivo, vacunas de ADN, vacunas de

péptidos derivados de CD4, combinaciones de vacunas, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E(gp120), vacuna monomérica gp120 del subtipo C contra el VIH-1, Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, adenovirus recombinante de ADN multiclado-5 (rAd5), Pennvax-G, Pennvax-GP, vacuna VIH-TriMix-mRNA, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, vacunas con adjuvante poly-ICLC, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), gp140[delta]V2.TV1+MF-59, vacuna rVSVIN HIV-1 gag, vacuna SeV-Gag, AT-20, DNK-4, ad35-Grin/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env Clade C+Ad4-mGag), EN41-UGR7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505), MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, rcAD26.MOS1.HIV-Env, vacuna Ad26.Mod.HIV, AGS-004, AVX-101, AVX-201, PEP-6409, SAV-001, ThV-01, TL-01, TUTI-16, VGX-3300, IHV-001 y vacunas de partículas similares a virus tales como la vacuna de pseudovirion, CombiVICHvac, vacuna fusion LFn-p24 B/C, vacuna GTU-based DNA, vacuna HIV gag/pol/nef/env DNA, vacuna anti-TAT HIV, vacuna de polipeptidos conjugados, vacuna de células dendríticas, vacunas basadas en gag de ADN, GI-2010, vacuna de gp41 del VIH-1, vacuna anti-VIH (adjuvante PIKA), vacuna de epítipo de péptido híbrido I i-key/MHC de clase II, ITV-2, ITV-3, ITV-4, LIPO-5, vacuna multiclado Env, vacuna MVA, Pennvax-GP, Vacuna antirretroviral para el VIH de HCMV con deficiencia de pp71, vacuna recombinante de péptidos (infección por VIH), NCI, vacuna de rgp del VIH, vacuna RNActive anti-VIH, SCB-703, vacuna Tat Oyi vaccine, TBC-M4, vacuna terapéutica anti-HIV, UBI HIV gp120, Vacc-4x + romidepsina, vacuna variante del polipéptido gp120, vacuna rAd5 gag-pol env A/B/C.

Combinación de Terapias contra el VIH

[00139] En una realización particular, un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de ATRIPLA[®] (efavirenz, fumarato de disoproxilo de tenofovir y emtricitabina); COMPLERA[®] (EVIPLERA[®]; rilpivirina, fumarato de disoproxilo de

tenofovir, y emtricitabina); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, fumarato de disoproxilo de tenofovir, y emtricitabina); TRUVADA® (fumarato de disoproxilo de tenofovir y emtricitabina; TDF +FTC); DESCOVY® (alafenamida de tenofovir y emtricitabina); ODEFSEY® (alafenamida de tenofovir, emtricitabina, y rilpivirina); GENVOYA® (alafenamida de tenofovir, emtricitabina, cobicistat, y elvitegravir); adefovir; dipivoxilo de adefovir; cobicistat; emtricitabina; tenofovir; disoproxilo de tenofovir; fumarato de disoproxilo de tenofovir; alafenamida de tenofovir; hemifumarato de alafenamida de 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; hidrocloreto 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 de calcio efavirenz; etravirina; nelfinavir; mesilato de nelfinavir; interferon; didanosina; stavudina; indinavir; sulfato de indinavir; tenofovir y lamivudina; zidovudina; nevirapina; saquinavir; mesilato de saquinavir; aldesleukin; zalcitabina; tipranavir; amprenavir; delavirdina; mesilato de delavirdina; Radha-108 (receptol); lamivudina y ; fumarato de disoproxilo de tenofovir; efavirenz, lamivudina, y ; fumarato de disoproxilo de tenofovir; fosfazadina; lamivudina, nevirapina, y zidovudina; abacavir; y sulfato de abacavir.

[00140] En una realización particular, un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de ATRIPLA® (efavirenz, fumarato de disoproxilo de tenofovir y emtricitabina); COMPLERA® (EVIPLERA®; rilpivirina, fumarato de disoproxilo de tenofovir, y emtricitabina); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, fumarato de disoproxilo de tenofovir, y emtricitabina); TRUVADA® (fumarato de disoproxilo de tenofovir y emtricitabina; TDF +FTC); DESCOVY® (alafenamida de tenofovir y emtricitabina); ODEFSEY® (alafenamida de tenofovir, emtricitabina, y rilpivirina); GENVOYA® (alafenamida de tenofovir, emtricitabina, cobicistat, y elvitegravir); adefovir; dipivoxilo de

adefovir; cobicistat; emtricitabina; tenofovir; disoproxilo de tenofovir; fumarato de disoproxilo de tenofovir; alafenamida de tenofovir; hemifumarato de alafenamida de 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; hidrocloreuro 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 de calcio efavirenz; etravirina; nelfinavir; mesilato de nelfinavir; interferon; didanosina; stavudina; indinavir; sulfato de indinavir; tenofovir y lamivudina; zidovudina; nevirapina; saquinavir; mesilato de saquinavir; aldesleukin; zalcitabina; tipranavir; amprenavir; delavirdina; mesilato de delavirdina; Radha-108 (receptol); lamivudina y ; fumarato de disoproxilo de tenofovir; efavirenz, lamivudina, y ; fumarato de disoproxilo de tenofovir; fosfazadina; lamivudina, nevirapina, y zidovudina; abacavir; y sulfato de abacavir; 4'-etnil-2-fluoro-2'-deoxiadenosin (EFdA); y Bictegravir, o una sal farmacéuticamente aceptada del mismo.

[00141] Una persona versada en la técnica apreciará que los agentes terapéuticos adicionales enumerados anteriormente pueden incluirse en más de una de las clases enumeradas anteriormente. Las clases particulares no pretenden limitar la funcionalidad de los compuestos enumerados en esas clases.

[00142] En una realización específica, un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno o dos inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa reversa del VIH. En una realización específica, se combina un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un inhibidor nucleósido o nucleótido de la transcriptasa reversa del VIH y un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa del VIH. En otra realización específica, se combina un compuesto descrito en el presente

documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un inhibidor de nucleósido o nucleótido de la transcriptasa reversa del VIH y un compuesto inhibidor de la proteasa del VIH. En una realización adicional, un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor nucleósido o nucleótido de la transcriptasa reversa del VIH, un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa del VIH, y un potenciador farmacocinético. En ciertas realizaciones, se combina un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con al menos un inhibidor de nucleósido de transcriptasa reversa del VIH, un inhibidor de integrasa y una potenciador farmacocinético. En otra realización, un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa reversa del VIH.

[00143] En una realización específica, un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno o dos inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa reversa del VIH. En una realización específica, se combina un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un inhibidor de nucleósido o de nucleótido de la transcriptasa reversa del VIH y un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa del VIH. En otra realización específica, se combina un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un inhibidor de nucleósido o nucleótido de la transcriptasa reversa del VIH y un compuesto inhibidor de la proteasa del VIH. En una realización adicional, un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de nucleósido o nucleótido de la transcriptasa reversa del VIH, un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa del VIH, y un potenciador farmacocinético. En ciertas realizaciones, se combina un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con al menos un inhibidor de nucleósido de la transcriptasa reversa del VIH, un inhibidor de integrasa y una potenciador farmacocinético. En otra realización, un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa reversa del VIH.

[00144] En una realización particular, se combina un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con sulfato de abacavir, tenofovir, disoproxilo de tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, hemifumarato de disoproxilo de tenofovir, alafenamida de tenofovir, fumarato de alafenamida de tenofovir o hemifumarato de alafenamida de tenofovir.

[00145] En algunas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con sulfato de abacavir, tenofovir, disoproxilo de tenofovir, fumarato de deproxilo de tenofovir, hemifumarato de disoproxilo de tenofovir, alafenamida de tenofovir, fumarato de alafenamida de tenofovir, hemifumarato de alafenamida de tenofovir, bictegravir (o una de sus sales farmacéuticamente aceptable) o 4'-etinil-2'-fluoro-2'-desoxiadenosina (EFdA).

[00146] En algunas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de la integrasa del VIH.

[00147] En una realización particular, se combina un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con tenofovir, disoproxilo de tenofovir, fumarato de deproxilo de tenofovir, alafenamida de tenofovir, fumarato de alafenamida de tenofovir o hemifumarato de alafenamida de tenofovir.

[00148] En algunas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, se combina con tenofovir, disoproxilo de tenofovir, fumarato de deproxilo de tenofovir, alafenamida de tenofovir, fumarato de alafenamida de tenofovir, hemifumarato de alafenamida de tenofovir, bictegravir (o una de sus sales farmacéuticamente aceptable) o 4'-etinil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina (EFdA).

[00149] En una realización particular, se combina un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en sulfato de abacavir, tenofovir, disoproxilo de tenofovir, fumarato de deproxilo de tenofovir, alafenamida de tenofovir, fumarato de alafenamida de tenofovir, hemifumarato de alafenamida de tenofovir, y un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en emtricitabina y lamivudina.

[00150] En una realización particular, se combina un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en sulfato de abacavir, tenofovir, disoproxilo de tenofovir, fumarato de deproxilo de tenofovir, alafenamida de tenofovir, fumarato de alafenamida de tenofovir, hemifumarato de alafenamida de tenofovir, y un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en emtricitabina y lamivudina.

[00151] En una realización particular, un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en tenofovir, disoproxilo de tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, alafenamida de tenofovir, fumarato de alafenamida de tenofovir, hemifumarato de alafenamida de tenofovir, o, y un segundo agente terapéutico adicional, en donde el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina. En una realización particular, un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en fumarato de alafenamida de tenofovir, alafenamida de tenofovir y hemifumarato de alafenamida de tenofovir, y un segundo agente terapéutico adicional, en donde el segundo agente terapéutico

adicional es emtricitabina. En una realización particular, un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en fumarato de disoproxilo de tenofovir, disoproxilo de tenofovir, y hemifumarato de alafenamida de tenofovir, y un segundo agente terapéutico adicional, en donde el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el primer y segundo agentes terapéuticos adicionales como se ha descrito anteriormente se administran simultáneamente. Opcionalmente, el compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el primer y segundo agentes terapéuticos adicionales como se ha descrito anteriormente se combinan en una forma de dosificación unitaria para administración simultánea a un sujeto. En otras realizaciones, el compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el primer y segundo agentes terapéuticos adicionales como se ha descrito anteriormente se administran secuencialmente.

[00152] En una realización particular, un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en tenofovir, disoproxilo de tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, alafenamida de tenofovir, fumarato de alafenamida de tenofovir, hemifumarato de alafenamida de tenofovir, o, y un segundo agente terapéutico adicional, en donde el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina. En una realización particular, un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en fumarato de alafenamida de tenofovir, alafenamida de tenofovir y hemifumarato de alafenamida de tenofovir, y un segundo agente terapéutico adicional, en donde el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina. En una realización particular, un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en fumarato de disoproxilo de tenofovir, disoproxilo de tenofovir, y hemifumarato de alafenamida de tenofovir, y un segundo agente terapéutico adicional, en donde el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina. En algunas realizaciones, el compuesto de

fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el primer y segundo agentes terapéuticos adicionales como se ha descrito anteriormente se administran simultáneamente. Opcionalmente, el compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el primer y segundo agentes terapéuticos adicionales como se ha descrito anteriormente se combinan en una forma de dosificación unitaria para administración simultánea a un sujeto. En otras realizaciones, el compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el primer y segundo agentes terapéuticos adicionales como se ha descrito anteriormente se administran secuencialmente.

[00153] En algunas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con bictegravir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00154] Un compuesto como se describe en este documento (por ejemplo, cualquier compuesto de fórmula (Ia) o (Ib)) se puede combinar con uno o más agentes terapéuticos adicionales en cualquier cantidad de administración del compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) (por ejemplo, de 1 mg a 1000 mg de compuesto).

[00155] En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento (por ejemplo, cualquier compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede combinar con uno o más agentes terapéuticos adicionales en cualquier cantidad de administración del compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb) (por ejemplo, de 1 mg a 1000 mg de compuesto).

[00156] En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 5-30 mg de fumarato de alafenamida de tenofovir, hemifumarato de alafenamida de tenofovir o alafenamida de tenofovir, y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), 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 fumarato de alafenamida de

tenofovir, hemifumarato de alafenamida de tenofovir o alafenamida de tenofovir, y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 10 mg de fumarato de alafenamida de tenofovir, hemifumarato de alafenamida de tenofovir o alafenamida de tenofovir, y 200 mg emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 25 mg de fumarato de alafenamida de tenofovir, hemifumarato de alafenamida de tenofovir o alafenamida de tenofovir, y 200 mg emtricitabina. Un compuesto como se describe en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)) se puede combinar con los agentes proporcionados en este documento en cualquier cantidad de administración del compuesto (por ejemplo, de 1 mg a 1000 mg de compuesto) igual que si cada combinación de administraciones se enumeran de específica e individualmente.

[00157] En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 5-30 mg de fumarato de alafenamida de tenofovir, hemifumarato de alafenamida de tenofovir o alafenamida de tenofovir, y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), 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 fumarato de alafenamida de tenofovir, hemifumarato de alafenamida de tenofovir o alafenamida de tenofovir, y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 10 mg de fumarato de alafenamida de tenofovir, hemifumarato de alafenamida de tenofovir o alafenamida de tenofovir, y 200 mg emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 25 mg de fumarato de alafenamida de tenofovir, hemifumarato de alafenamida de tenofovir o alafenamida de tenofovir, y 200 mg emtricitabina. Un compuesto como se describe en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)) se puede combinar con los agentes proporcionados en este documento en cualquier cantidad de

administración del compuesto (por ejemplo, de 1 mg a 1000 mg de compuesto) igual que si cada combinación de administraciones se enumeran de específica e individualmente.

[00158] En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 200-400 mg de fumarato de disoproxilo de tenofovir, hemifumarato de disoproxilo de tenofovir o disoproxilo de tenofovir, y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), 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 fumarato de disoproxilo de tenofovir, hemifumarato de disoproxilo de tenofovir o disoproxilo de tenofovir, y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 300 mg de fumarato de disoproxilo de tenofovir, hemifumarato de disoproxilo de tenofovir o disoproxilo de tenofovir, y 200 mg emtricitabina. Un compuesto como se describe en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)) se puede combinar con los agentes proporcionados en este documento en cualquier cantidad de administración del compuesto (por ejemplo, de 1 mg a 1000 mg de compuesto) igual que si cada combinación de administraciones se enumeran de específica e individualmente.

[00159] En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 200-400 mg de fumarato de disoproxilo de tenofovir, hemifumarato de disoproxilo de tenofovir o disoproxilo de tenofovir, y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), 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 fumarato de disoproxilo de tenofovir, hemifumarato de disoproxilo de tenofovir o disoproxilo de tenofovir, y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se

combina con 300 mg de fumarato de disoproxilo de tenofovir, hemifumarato de disoproxilo de tenofovir o disoproxilo de tenofovir, y 200 mg emtricitabina. Un compuesto como se describe en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)) se puede combinar con los agentes proporcionados en este documento en cualquier cantidad de administración del compuesto (por ejemplo, de 1 mg a 1000 mg de compuesto) igual que si cada combinación de administraciones se enumeran de específica e individualmente.

[00160] En algunas realizaciones, se combina un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con 20-80 mg de bictegravir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Un compuesto como se describe aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se pueden combinar con los agentes proporcionados en el presente documento en cualquier cantidad de administración del compuesto (por ejemplo, de 1 mg a 1.000 mg de compuesto) igual que si cada combinación de administraciones se enumeran de específica e individualmente.

[00161] En una realización, los kits que comprenden un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib)), 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.

[00162] En una realización, los kits que comprenden un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb)), 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.

Composiciones Farmacéuticas

[00163] Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente invención comprenden un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más excipientes

farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden ser de cualquier forma adecuada para el método de administración pretendido.

[00164] En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente invención comprenden un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden ser de cualquier forma adecuada para el método de administración pretendido.

[00165] Las composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se pueden preparar con vehículos convencionales (*por ejemplo*, ingrediente inactivo o material excipiente) que pueden seleccionarse de acuerdo con la práctica ordinaria. Los comprimidos pueden contener excipientes incluyendo deslizantes, rellenos, aglutinantes y similares. Las composiciones acuosas pueden prepararse en forma estéril, y cuando están destinadas para su administración por otra administración que no sea la oral, generalmente pueden ser isotónicas. Todas las composiciones pueden contener opcionalmente excipientes tales como los expuestos en Rowe et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5ta edición, American Pharmacists Association, 1986. Los excipientes pueden incluir ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como EDTA, carbohidratos tales como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa, ácido esteárico y similares.

[00166] En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se pueden preparar con vehículos convencionales (*por ejemplo*, ingrediente inactivo o material excipiente) que pueden seleccionarse de acuerdo con la práctica habitual. Los comprimidos pueden contener excipientes incluyendo deslizantes, rellenos, aglutinantes y similares. Las composiciones

acuosas pueden prepararse en forma estéril, y cuando están destinadas para su administración por otra administración que no sea la oral, generalmente pueden ser isotónicas. Todas las composiciones pueden contener opcionalmente excipientes tales como los expuestos en Rowe et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5ta edición, American Pharmacists Association, 1986. Los excipientes pueden incluir ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como EDTA, carbohidratos tales como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa, ácido esteárico y similares.

[00167] Aunque es posible administrar el ingrediente activo solo, puede ser preferible presentar el ingrediente activo como composiciones farmacéuticas. Las composiciones, tanto para uso veterinario como para uso humano, comprenden al menos el compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), junto con uno o más vehículos aceptables y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. En una realización, la composición farmacéutica comprende un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, o cuatro; o uno o dos; o uno a tres; o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales como se definen en el presente documento anteriormente. En una realización, la composición farmacéutica comprende un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un excipiente farmacéuticamente aceptable y otro ingrediente terapéutico. El(los) vehículo(s) son "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la composición y fisiológicamente inocuos para el receptor de los mismos.

[00168] Aunque es posible administrar el ingrediente activo solo, puede ser preferible presentar el ingrediente activo como composiciones farmacéuticas. Las composiciones, tanto para uso veterinario como para uso humano, comprenden al menos el compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), junto con uno o más vehículos aceptables y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. En una realización, la composición farmacéutica comprende un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, o cuatro; o uno o dos; o uno a tres; o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales como se definen en el presente documento anteriormente. En

una realización, la composición farmacéutica comprende un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un excipiente farmacéuticamente aceptable y otro ingrediente terapéutico. El(los) vehículo(s) son "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la composición y fisiológicamente inocuos para el receptor de los mismos.

[00169] Las composiciones incluyen aquellas adecuadas para diversas vías de administración. Las composiciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Tales métodos incluyen la etapa de poner en asociación el ingrediente activo (por ejemplo, un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéutica del mismo) con uno o más ingredientes inactivos (*por ejemplo*, un vehículo, un excipiente farmacéutico, etc.). Las composiciones se pueden preparar uniendo de forma uniforme e íntima el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto. Técnicas y formulaciones generalmente se encuentran en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^{ra} Edición, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, Pa., 2006.

[00170] Las composiciones incluyen aquellas adecuadas para diversas vías de administración. Las composiciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Tales métodos incluyen la etapa de poner en asociación el ingrediente activo (por ejemplo, un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéutica del mismo) con uno o más ingredientes inactivos (*por ejemplo*, un vehículo, un excipiente farmacéutico, etc.). Las composiciones se pueden preparar uniendo de forma uniforme e íntima el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto. Técnicas y formulaciones generalmente se encuentran en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^{ra} Edición, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, Pa., 2006.

[00171] Las composiciones descritas aquí que son adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas (una forma de dosificación unitaria) incluyendo,

pero sin limitarse a cápsulas, cachet o comprimidos que contienen cada uno a una cantidad predeterminada del ingrediente activo.

[00172] Cuando se utilizan para uso oral, por ejemplo, pueden prepararse comprimidos, píldoras, pastillas para disolver en la boca, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes que incluyen agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes y conservantes, con el fin de proporcionar un sabor preparación. Los comprimidos que contienen el ingrediente activo en mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable no tóxico, son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o sodio, lactosa, monohidrato de lactosa, croscarmelosa sódica, povidona, fosfato de calcio o sodio; agentes granulantes y desintegrantes, tales como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden recubrirse por técnicas conocidas, incluyendo microencapsulación para retrasar la desintegración y adsorción en el tracto gastrointestinal y, de este modo, proporcionar una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retraso de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

[00173] En algunas realizaciones, descritos en el presente documento son formas de dosificación oral (por ejemplo, tabletas), las cuales pueden prepararse a partir de tecnologías de extrusión en caliente o de dispersión por secado por pulverización (SDD por sus siglas en inglés, spray-drying dispersion).

[00174] En algunas realizaciones, descritos en el presente documento son cápsulas duras rellenas con polvo, perlas o gránulos que contienen el ingrediente activo en mezcla con un excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptable que son adecuados para la fabricación de cápsulas duras o blandas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales

como carbonato de calcio o sodio, lactosa, monohidrato de lactosa, croscarmelosa sódica, povidona, fosfato de calcio o sodio; agentes granulantes y desintegrantes, tales como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco.

[00175] En algunas realizaciones, descritos en el presente documento son cápsulas duras o blandas rellenas con mezclas líquidas o semisólidas que contienen el ingrediente activo en mezcla con un excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptable que son adecuadas para la fabricación de cápsulas duras o blandas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, aceites solubilizantes tales como aceite de maíz, aceite de sésamo o aceite de granos maíz; triglicéridos de cadena media y ésteres relacionados, tales como, aceite de semilla de palma derivada o aceite de coco derivatizados; sistemas lipídicos autoemulsionantes (SEDDS o SMEDDS, por sus siglas en inglés, self-emulsifying lipid systems o self-microemulsifying drug delivery system), tales como triglicéridos caprílicos o monocaprilatos de propilenglicol; modificadores de viscosidad, tales como, alcohol cetílico, alcohol estearílico, estearato de glicerol; y agentes solubilizantes y tensoactivos, tales como polietilenglicol, propilenglicol, glicerina, etanol, aceite de castor polietoxilado, poloxámeros o polisorbatos.

[00176] Las composiciones farmacéuticas de la presente descripción pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión inyectable estéril acuosa u oleaginosa. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida utilizando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado en el presente documento. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como una solución en 1,3-butano-diol o preparada como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se pueden emplear convencionalmente aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito se puede emplear cualquier aceite fijo blando incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico también pueden usarse en la preparación de inyectables.

[00177] En algunas realizaciones, la preparación inyectable estéril descrita en el presente documento también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril preparada a partir de un polvo liofilizado reconstituido en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se pueden emplear convencionalmente aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito se puede emplear cualquier aceite fijo blando incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico también pueden usarse en la preparación de inyectables.

[00178] Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, soluciones amortiguadoras, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del destinatario; y suspensiones acuosas y no acuosas estériles que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. En ciertas realizaciones la suspensión es una microsuspensión. En ciertas realizaciones la suspensión es una nano-suspensión.

[00179] En algunas realizaciones, las formulaciones adecuadas para administración parenteral (por ejemplo, administración intramuscular (IM) y subcutánea (SC)) incluirán uno o más excipientes. Los excipientes deben ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuos para el receptor de la misma. Ejemplos de excipientes adecuados para formulación parenteral son bien conocidos por la persona experta en la técnica y pueden encontrarse, por ejemplo, en *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (eds. Rowe, Sheskey & Quinn), 6ta edición 2009.

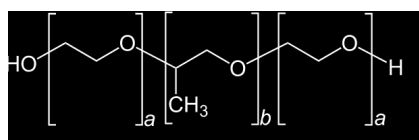
[00180] Ejemplos de excipientes solubilizantes en una formulación parenteral (por ejemplo, una formulación SC o IM) incluyen, pero no se limitan a, polisorbatos (tales como polisorbato 20 o 80) y poloxámeros (tales como poloxámero 338, 188 o 207). En algunas realizaciones, descritos en el presente documento una administración parenteral (por ejemplo, una formulación SC o IM) que comprende un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéutica del mismo, y un poloxámero, en particular el poloxámero 338.

En algunas realizaciones, la cantidad de poloxámero (por ejemplo, poloxámero 388) en una administración parenteral descrita en el presente documento es inferior a aproximadamente 5%, tal como menos de aproximadamente 3%, aproximadamente 2%, aproximadamente 1 %, o aproximadamente 0,5%.

[00181] Ejemplos de excipientes solubilizantes en una formulación parenteral (por ejemplo, una formulación SC o IM) incluyen, pero no se limitan a, polisorbato (tales como polisorbato 20 ó 80), poloxámeros (tales como poloxámero 338, 188 o 207). En algunas realizaciones, descritos aquí para una administración parenteral (por ejemplo, una formulación SC o IM) que comprende un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéutica del mismo, y un poloxámero.

[00182] En ciertas realizaciones, los excipientes incluyen N-metil-2-pirrolidona (NMP), dimetilsulfóxido, polietilenglicol y/o tetraglicol/glicofurol.

[00183] En general, los poloxámeros son tribloques no iónicos sintéticos de copolímeros lineales que tienen una cadena central hidrofóbica de polioxipropileno adyacente a dos óxidos de polipropileno hidrofílicos, en algunos casos en una relación en peso 4:2:4. Por consiguiente, en ciertas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento incluyen un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéutica del mismo, y un copolímero de bloques compuesto por un segmento de polioxipropileno y dos segmentos hidrofílicos de óxido de polipropileno. En ciertas realizaciones, la relación del segmento de polioxipropileno a los dos segmentos de óxido de polipropileno hidrofílico es 4:2:4 (óxido de polipropileno hidrófilo: polioxipropileno: óxido de polipropileno hidrofílico). Generalmente se entiende que los poloxámeros tienen la siguiente estructura:



, donde a y b son números enteros (por ejemplo a es 2-130 y b es 15-67). Por ejemplo, se entiende que el poloxámero 188 tiene un peso molecular de aproximadamente 7680 a aproximadamente 9510 Daltons (donde a es aproximadamente 80 y b es aproximadamente 27). International Journal of PharmTech Research, Vol.1, No.2, páginas 299-303, Abril-Junio 2009. En algunos casos, el poloxámero 188 tiene un peso

molecular medio de aproximadamente 8400 Daltons. De forma similar, el poloxámero 338 tiene un peso molecular en el intervalo de aproximadamente 12700 a aproximadamente 17400 Da (donde a es aproximadamente 141 y b es aproximadamente 44).

[00184] Ejemplos de excipientes en una formulación parenteral (por ejemplo, una formulación SC o IM) también pueden incluir polietilenglicol. En general, el polietilenglicol (PEG) es un poliéter que tiene la fórmula general $\text{H}-(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_n-\text{OH}$. En ciertas realizaciones, el PEG puede estar "cubierto" por un grupo alcilo. En esas realizaciones, el PEG cubierto es de la fórmula $\text{acil}-(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{acil}$ (por ejemplo, $\text{CH}_3-(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_n-\text{OCH}_3$). Las composiciones farmacéuticas de la presente descripción pueden incluir PEG que tienen un peso molecular medio de aproximadamente 100 a aproximadamente 1000. En algunas realizaciones, el peso molecular medio de PEG dentro de la composición farmacéutica es de aproximadamente 100 a aproximadamente 800. En algunas realizaciones, el peso molecular medio de PEG dentro de la composición farmacéutica es de aproximadamente 200 a aproximadamente 600. En algunas realizaciones, el peso molecular medio de PEG dentro de la composición farmacéutica es de aproximadamente 400. En algunas realizaciones, el peso molecular medio de PEG dentro la composición farmacéutica es aproximadamente 300. En algunas realizaciones, el peso molecular medio de PEG dentro de la composición farmacéutica es aproximadamente 200. En algunas realizaciones de la composición farmacéutica, PEG de peso molecular diferente puede combinarse para obtener una propiedad o propiedades deseadas (por ejemplo, viscosidad). Ejemplos específicos de PEG incluyen pero no se limitan a PEG 100, PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 500, PEG 600, y así sucesivamente. PEG 100, por ejemplo, se refiere a un polietilenglicol con un peso molecular medio de aproximadamente 100.

[00185] En algunas realizaciones, la formulación parenteral descrita en el presente documento (por ejemplo, una formulación SC o IM) es una suspensión acuosa. En algunas realizaciones, la formulación parenteral descrita en el presente documento (por ejemplo, una formulación SC o IM) es una suspensión acuosa que comprende un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéutica del mismo, y solución salina. En algunas realizaciones, la formulación parenteral descrita en el presente documento (por ejemplo, una formulación SC o IM) es una suspensión acuosa que comprende un compuesto de Fórmula

(Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una solución salina y un poloxámero (tal como poloxámero 338, 188 o 207).

[00186] En algunas realizaciones, la formulación parenteral descrita en el presente documento (por ejemplo, una formulación SC o IM) es una suspensión acuosa. En algunas realizaciones, la formulación parenteral (por ejemplo, una formulación SC o IM) descrita en el presente documento es una suspensión acuosa que comprende un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéutica del mismo, y una solución salina. En algunas realizaciones, la formulación parenteral descrita en el presente documento (por ejemplo, una formulación SC o IM) es una suspensión acuosa que comprende un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una solución salina y un agente de suspensión. En algunas realizaciones, la formulación parenteral descrita en el presente documento (por ejemplo, una formulación SC o IM) es una suspensión acuosa que comprende un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una solución salina y poloxámero (tal como poloxámero 338, 188 o 207).

[00187] En algunas realizaciones, se proporciona una suspensión que comprende un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéutica del mismo, en un poloxámero y una solución salina. En algunas realizaciones, la concentración de poloxámero en solución salina es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20%. En algunas realizaciones, la concentración de poloxámero en solución salina es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10%. En algunas realizaciones, la concentración de poloxámero en solución salina es de aproximadamente 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1%, 2%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, o aproximadamente 10%. En ciertas realizaciones, la concentración de poloxámero en solución salina es de aproximadamente 2%. En ciertas realizaciones, el poloxámero es poloxámero 188. En ciertas realizaciones, el compuesto es un compuesto de Fórmula (Ib) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, el compuesto es un compuesto de Fórmula (Ib). En ciertas realizaciones, el compuesto es una sal de sodio del compuesto de Fórmula (Ib).

[00188] En algunas realizaciones, se proporciona una suspensión que comprende un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéutica del mismo, en un poloxámero y manitol. En algunas realizaciones, la concentración de poloxámero en manitol es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20%. En algunas realizaciones, la concentración de poloxámero en manitol es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10%. En algunas realizaciones, la concentración de poloxámero en manitol es de aproximadamente 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1%, 2%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, o aproximadamente 10%. En ciertas realizaciones, la concentración de poloxámero en manitol es de aproximadamente 2%. En ciertas realizaciones, el poloxámero es poloxámero 188. En ciertas realizaciones, el compuesto es un compuesto de Fórmula (Ib) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, el compuesto es un compuesto de Fórmula (Ib). En ciertas realizaciones, el compuesto es una sal de sodio del compuesto de Fórmula (Ib).

[00189] En ciertas realizaciones, la composición se describe como una forma de dosificación sólida, que incluye una forma de dosificación inyectable sólida, tal como una forma de depósito sólido.

[00190] En ciertas realizaciones, el ingrediente activo (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ib) está presente como un ácido libre. En ciertas realizaciones, el ingrediente activo (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ib) está presente como una sal sódica.

[00191] En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica descrita en el presente documento es una formulación parenteral. En ciertas realizaciones, la formulación se administra subcutáneamente a un sujeto que lo necesite. En ciertas realizaciones, la formulación se administra intramuscularmente a un sujeto que lo necesite.

[00192] En ciertas realizaciones, la formulación parenteral comprende N-metil-2-pirrolidona. En ciertas realizaciones, la formulación parenteral consiste esencialmente en N-metil-2-pirrolidona. En ciertas realizaciones, la formulación parenteral comprende dimetilsulfóxido.

[00193] En ciertas realizaciones, la formulación parenteral comprende un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéutica del mismo y agua. En ciertas realizaciones, la formulación parenteral comprende un compuesto de Fórmula (Ib) o una sal farmacéutica del mismo y agua. En ciertas realizaciones, la formulación parenteral comprende además un alcohol. En ciertas realizaciones, el alcohol es etanol. En ciertas realizaciones, la formulación parenteral comprende además polietilenglicol. En ciertas realizaciones, el polietilenglicol tiene un peso molecular medio de aproximadamente 200 g/mol. (Polietilenglicol 200). En ciertas realizaciones, la formulación parenteral comprende además una base inorgánica. En ciertas realizaciones, la base inorgánica es hidróxido de sodio. En ciertas realizaciones, la base inorgánica es un etóxido de sodio. En ciertas realizaciones, la formulación comprende de aproximadamente 0,1 equivalentes molares a aproximadamente 1,5 equivalentes molares de la base inorgánica (por ejemplo NaOH o NaOEt). En ciertas realizaciones, la formulación comprende de aproximadamente 0,5 equivalentes molares a aproximadamente 1,5 equivalentes molares de la base inorgánica (por ejemplo, NaOH o NaOEt). En ciertas realizaciones la formulación comprende de aproximadamente 1,0 equivalentes molares a aproximadamente 1,2 equivalentes molares de la base inorgánica (por ejemplo NaOH o NaOEt). En ciertas realizaciones la formulación comprende aproximadamente 1,2 equivalentes molares de base inorgánica (por ejemplo NaOH o NaOEt).

[00194] En ciertas realizaciones, la formulación parenteral consiste esencialmente en un compuesto de Fórmula (Ib) o una sal farmacéutica del mismo, agua, etanol y polietilenglicol 200.

[00195] En ciertas realizaciones, la formulación parenteral consiste esencialmente en un compuesto de Fórmula (Ib) o una sal farmacéutica del mismo, agua, etanol, polietilenglicol 200 (polietilenglicol con un peso molecular medio de 200 g/mol) y NaOH. En ciertas realizaciones, la formulación parenteral consiste esencialmente en un compuesto de Fórmula (Ib) o una de sus sales farmacéuticas, agua, etanol, polietilenglicol 200 y NaOEt. En ciertas realizaciones, la formulación comprende de aproximadamente 0,1 equivalentes molares a aproximadamente 1,5 equivalentes molares de NaOH o NaOEt. En ciertas realizaciones, la formulación comprende de aproximadamente 0,5 equivalentes molares a aproximadamente

1,5 equivalentes molares de NaOH o NaOEt. En ciertas realizaciones, la formulación comprende de aproximadamente 1,0 equivalentes molares a aproximadamente 1,2 equivalentes molares de NaOH o NaOEt. En ciertas realizaciones, la formulación comprende aproximadamente 1,2 equivalentes molares de NaOH o NaOEt.

[00196] En ciertas realizaciones, la formulación parenteral es una formulación en solución que comprende una mezcla de etanol, agua y polietilenglicol. En ciertas realizaciones, la formulación en solución comprende una mezcla de etanol, agua y PEG 200. En ciertas realizaciones, la formulación en solución comprende aproximadamente 5% -20% de etanol, aproximadamente 5% a 20% de agua y aproximadamente 60 % a 90% de PEG 200. En ciertas realizaciones, la formulación en solución comprende aproximadamente 10% -15% de etanol, aproximadamente 10% a 15% de agua y aproximadamente 70% a 80% de PEG 200. En ciertas realizaciones, la formulación en solución comprende aproximadamente 10% de etanol, aproximadamente 12% agua y aproximadamente 78% de PEG 200. En ciertas realizaciones, la formulación en solución comprende además una base inorgánica. En ciertas realizaciones, la formulación en solución comprende además hidróxido sódico o etóxido sódico. En ciertas realizaciones, la formulación en solución comprende además hidróxido de sodio. En ciertas realizaciones, la formulación comprende de aproximadamente 0,1 equivalentes molares a aproximadamente 1,5 equivalentes molares de la base inorgánica (por ejemplo NaOH o NaOEt). En ciertas realizaciones, la formulación comprende de aproximadamente 0,5 equivalentes molares a aproximadamente 1,5 equivalentes molares de la base inorgánica (por ejemplo, NaOH o NaOEt). En ciertas realizaciones la formulación comprende de aproximadamente 1,0 equivalentes molares a aproximadamente 1,2 equivalentes molares de la base inorgánica (por ejemplo NaOH o NaOEt). En ciertas realizaciones la formulación comprende aproximadamente 1,2 equivalentes molares de base inorgánica (por ejemplo, NaOH o NaOEt).

[00197] En algunas realizaciones, se proporcionan formulaciones en solución que contienen 200 mg/mL de Fórmula Ib con aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,5 equivalentes de NaOH en aproximadamente 10% de etanol, aproximadamente 12% de agua y aproximadamente 77% de PEG.

[00198] En ciertas realizaciones, se proporciona una formulación oral de un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), que comprende al menos un excipiente. Los excipientes pueden incluir etanol, triglicéridos de cadena media (por ejemplo MIGLYOL 810, MIGLYOL 821, MIGLYOL 840, etc.), vitamina E TPGS, glicerina y/o aceites farmacéuticamente aceptables (por ejemplo aceite de sésamo, aceite de castor, aceite de cártamo, aceite vegetal, aceite de soja, y así sucesivamente). Las formulaciones orales descritas en el presente documento pueden incluir cualquier combinación de uno o más excipientes adecuados. Los excipientes tomados juntos pueden estar presentes en > 65% en peso de la formulación oral total, > 70% en peso de la formulación oral total, > 80% en peso de la formulación oral total, > 90% en peso de la formulación oral total, o > 95% en peso de la formulación oral total.

[00199] En algunas realizaciones, se proporciona una formulación oral de un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb). En ciertas realizaciones la formulación oral comprende un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), aproximadamente 5% a aproximadamente 20% de etanol, aproximadamente 10% a aproximadamente 30% de Vitamina E TPGS, y aproximadamente 50% a aproximadamente 85% de MIGLYOL 812. En algunas realizaciones, la formulación oral comprende un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), aproximadamente 8% a aproximadamente 15% de etanol, aproximadamente 15% a aproximadamente 25% de Vitamina E TPGS, y aproximadamente 60% a aproximadamente 77% de MIGLYOL 812. En ciertas realizaciones la formulación oral comprende un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), en aproximadamente 10% de etanol, aproximadamente 20 % de Vitamina E TPGS, y aproximadamente 70% de MIGLYOL 812. En ciertas realizaciones, la formulación oral se prepara en cápsulas de gelatina dura.

[00200] 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 seres humanos puede contener aproximadamente 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% de las composiciones totales (peso: peso).

[00201] Debe entenderse que, además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las composiciones de estas realizaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de composición en cuestión, por ejemplo los adecuados para administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

[00202] En algunas realizaciones, una composición que comprende un ingrediente activo descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) en una variación no contiene un agente que afecta la velocidad a la que se metaboliza el ingrediente activo. Por lo tanto, se entiende que las composiciones que comprenden un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) en ciertas realizaciones no comprenden un agente que afectaría (por ejemplo, retardar, inhibir o retardar) el metabolismo de un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier otro ingrediente activo administrado por separado, secuencial o simultáneamente con un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib). También se entiende que cualquiera de los métodos, kits, artículos de fabricación y similares detallados en el presente documento en ciertas realizaciones no comprenden un agente que afectaría (por ejemplo, retardaría, dificultaría o retrasaría) el metabolismo de un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier otro ingrediente activo administrado por separado, secuencial o simultáneamente con un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (Ia) o (Ib).

[00203] En algunas realizaciones, una composición que comprende un ingrediente activo descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) en una variación no contiene un agente que afecta la velocidad a la que se metaboliza el ingrediente activo. Por lo tanto, se entiende que las composiciones que comprenden un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb) en ciertas realizaciones no comprenden un agente que afectaría (por ejemplo, retardar, inhibir o retardar) el metabolismo de un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb) o cualquier otro ingrediente activo administrado por separado, secuencial o simultáneamente con un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb). También se

entiende que cualquiera de los métodos, kits, artículos de fabricación y similares detallados en el presente documento en ciertas realizaciones no comprenden un agente que afectaría (por ejemplo, retardaría, dificultaría o retrasaría) el metabolismo de un compuesto de Fórmula (Ia) (Ib), (IIa) y/o (IIb) o cualquier otro ingrediente activo administrado por separado, secuencial o simultáneamente con un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb).

Métodos de Uso

[00204] En ciertas realizaciones, se describe un método para tratar o prevenir una infección por VIH en un sujeto (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al sujeto.

En algunas realizaciones, se describe un método para tratar o prevenir una infección por VIH en un sujeto (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al sujeto.

En ciertas realizaciones, se describe un método para inhibir la replicación del virus del VIH, tratar el SIDA o retrasar la aparición del SIDA en un sujeto (por ejemplo, un humano), que comprende administrar un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o un compuesto farmacéuticamente aceptable del mismo, al sujeto.

[00205] En algunas realizaciones, se describe un método para inhibir la replicación del virus del VIH, tratar el SIDA o retrasar la aparición del SIDA en un sujeto (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al sujeto.

En ciertas realizaciones, se describe un método para prevenir una infección por VIH en un sujeto (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar al sujeto un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, el sujeto corre el riesgo de contraer el virus del VIH, tal como un sujeto que tiene uno o más factores de riesgo conocidos por estar asociados con la contracción del virus del VIH.

[00206] En algunas realizaciones, se describe un método para prevenir una infección por VIH en un sujeto (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al sujeto. En ciertas realizaciones, el sujeto corre el riesgo de contraer el virus del VIH, tal como un sujeto que tiene uno o más factores de riesgo conocidos por estar asociados con la contracción del virus del VIH.

[00207] En ciertas realizaciones, se describe un método para tratar una infección por VIH en un sujeto (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al sujeto.

En algunas realizaciones, se describe un método para tratar una infección por VIH en un sujeto (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al sujeto.

[00208] En algunas realizaciones, se describe un método para tratar una infección por VIH en un sujeto (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro; o uno o dos; o uno a tres; o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores no nucleótidos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores nucleótidos de la transcriptasa reversa del VIH, 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, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para tratar el VIH y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, un método para tratar una infección por VIH en un sujeto (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, o uno a

tres; o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en fármacos para VIH, otros fármacos para tratar el VIH, inhibidores de proteasas de VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores del sitio no catalítico (o alostérico) de la integrasa del VIH, inhibidores de entrada del VIH, inhibidores de maduración del VIH, agentes de reversión de la latencia, compuestos que eligen la cápside del VIH como blanco, terapia inmunológica, inhibidores del fosfatidilinositol 3 -quinasa (PI3K), anticuerpos de VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas “tipo anticuerpo”, inhibidores de la proteína matriz p17 del VIH, antagonistas de IL-13, moduladores de la peptidil-propil cis-trans isomerasa A, inhibidores de la proteína disulfuro isomerasa, antagonistas del receptor del complemento C5a, inhibidor de la ADN metiltransferasa, moduladores del gen vif del VIH, antagonistas de la dimerización de Vif, inhibidores del factor de infectividad viral del VIH-1, inhibidores de la proteína TAT, moduladores de Nef del VIH-1, moduladores de la tirosina quinasa Hck, inhibidores de la linaje mixto de la quinasa 3 (MLK-3), inhibidores del empalme del VIH-1, inhibidores de la proteína Rev, antagonistas de integrina, inhibidores de nucleoproteína, moduladores del factor de empalme, moduladores del dominio COMM de la proteína 1, inhibidores de la ribonucleasa H del VIH, moduladores de retrociclina, inhibidores de CDK-9, inhibidores de la nonintegrina 1 aglutinante del ICAM-3 dendrítico, inhibidores de la proteína GAG del VIH, inhibidores de la proteína POL del VIH, moduladores del factor H del complemento, inhibidores de la ubiquitina ligasa, inhibidores de la desoxicitidina quinasa, inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina, estimuladores de la proproteína convertasa PC9, inhibidores de la ARN helicasa dependiente de ATP DDX3X, inhibidores del complejo de cebado de la transcriptasa reversa, inhibidores de G6PD y NADH oxidasa, potenciadores farmacocinéticos, terapia génica para VIH, y vacunas para VIH, y otras de sus combinaciones.

[00209] En algunas realizaciones, se describe un método para tratar una infección por VIH en un sujeto (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro; o uno o dos; o uno

a tres; o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores no nucleótidos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores nucleótidos de la transcriptasa reversa del VIH, 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, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para tratar el VIH y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, un método para tratar una infección por VIH en un sujeto (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, o uno a tres; o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en fármacos para VIH, otros fármacos para tratar el VIH, inhibidores de proteasas de VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores del sitio no catalítico (o alostérico) de la integrasa del VIH, inhibidores de entrada del VIH, inhibidores de maduración del VIH, agentes de reversión de la latencia, compuestos que eligen la cápside del VIH como blanco, terapia inmunológica, inhibidores del fosfatidilinositol 3 –quinasa (PI3K), anticuerpos de VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas “tipo anticuerpo”, inhibidores de la proteína matriz p17 del VIH, antagonistas de IL-13, moduladores de la peptidil-propil cis-trans isomerasa A, inhibidores de la proteína disulfuro isomerasa, antagonistas del receptor del complemento C5a, inhibidor de la ADN metiltransferasa, moduladores del gen vif del VIH, antagonistas de la dimerización de Vif, inhibidores del factor de infectividad viral del VIH-1, inhibidores de la proteína TAT, moduladores de Nef del VIH-1, moduladores de la tirosina quinasa Hck, inhibidores de la linaje mixto de la quinasa 3 (MLK-3), inhibidores del empalme del VIH-1, inhibidores de la proteína Rev, antagonistas de integrina, inhibidores de nucleoproteína, moduladores del factor de empalme, moduladores del dominio COMM de la proteína 1, inhibidores de la ribonucleasa H del VIH, moduladores de retrociclina, inhibidores de CDK-9, inhibidores de la nonintegrina 1 aglutinante del ICAM-3 dendrítico, inhibidores de la

proteína GAG del VIH, inhibidores de la proteína POL del VIH, moduladores del factor H del complemento, inhibidores de la ubiquitina ligasa, inhibidores de la desoxicitidina quinasa, inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina, estimuladores de la proproteína convertasa PC9, inhibidores de la ARN helicasa dependiente de ATP DDX3X, inhibidores del complejo de cebado de la transcriptasa reversa, inhibidores de G6PD y NADH oxidasa, potenciadores farmacocinéticos, terapia génica para VIH, y vacunas para VIH, y otras de sus combinaciones.

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

[00210] En algunas realizaciones, se describe un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la terapia médica de una infección por VIH (por ejemplo, VIH-1 o la replicación del virus del VIH (por ejemplo VIH-1) o SIDA o retrasar la aparición del SIDA en un sujeto (por ejemplo, un humano)).

En ciertas realizaciones, se describe un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la fabricación de un medicamento para tratar una infección por VIH o la replicación del virus del VIH o SIDA o retrasar la aparición del SIDA en un sujeto (por ejemplo, un ser humano). Una realización se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por VIH o SIDA o para su uso en el tratamiento terapéutico o retraso en el inicio del SIDA.

[00211] En algunas realizaciones, se describe un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la fabricación de un medicamento para tratar una infección por VIH o la replicación del virus del VIH o SIDA o retrasar el inicio del SIDA en un sujeto (por ejemplo, un ser humano). Una realización se refiere a un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por VIH o SIDA o para su uso en el tratamiento terapéutico o retrasar la aparición del SIDA.

En ciertas realizaciones, se describe el uso de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para una infección por VIH en un sujeto (por ejemplo, un ser humano). En ciertas realizaciones, se describe un compuesto de cualquiera de las fórmulas (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por VIH.

[00212] En algunas realizaciones, se da a conocer el uso de un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para una infección de VIH en un sujeto (por ejemplo, un ser humano). En ciertas realizaciones, se da a conocer un compuesto de cualquier Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por VIH.

[00213] En ciertas realizaciones, en los métodos de uso, la administración es para un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que necesite del tratamiento. En ciertas realizaciones, en los métodos de uso, la administración es para un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que esté en riesgo de desarrollar SIDA. Descrito en el presente documento está un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia. En una realización, el compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es para su uso en un método de tratamiento de una infección por VIH o la replicación del virus de VIH o AIDS o retraso del inicio del SIDA en un sujeto (por ejemplo, un ser humano).

[00214] En algunas realizaciones, se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia. En algunas realizaciones, se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una infección por VIH o la replicación del virus de VIH o SIDA o el retraso del inicio del SIDA en un sujeto (por ejemplo, un ser humano).

También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento o prevención de la infección por VIH en un sujeto que lo necesite. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento de la infección por VIH en un sujeto que lo necesite. En ciertas realizaciones, el sujeto que lo necesite es un ser humano que ha sido infectado con VIH pero que no haya desarrollado SIDA. En ciertas realizaciones, el sujeto que lo necesite es un sujeto con riesgo de desarrollar SIDA. En ciertas realizaciones, el sujeto que lo necesite es un ser humano que ha sido infectado con VIH y que ha desarrollado SIDA.

[00215] En algunas realizaciones, se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento o prevención de la infección por VIH en un sujeto que lo necesite. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento de la infección por VIH en un sujeto que lo necesite. En ciertas realizaciones, el sujeto que lo necesite es un ser humano que ha sido infectado con VIH. En ciertas realizaciones, el sujeto que lo necesite es un ser humano que ha sido infectado con VIH pero que no ha desarrollado SIDA. En algunas realizaciones, el sujeto que lo necesite es un sujeto con riesgo de desarrollar SIDA. En ciertas realizaciones, el sujeto que lo necesite es un ser humano que ha sido infectado con VIH y ha desarrollado SIDA.

[00216] En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, o cuatro; o uno o dos; o uno o tres; o uno o cuatro) agentes terapéuticos adicionales como se describe en el presente documento para su uso en un método para tratar o prevenir la infección por VIH en un sujeto que lo necesite. En una realización, dichos agentes terapéuticos adicionales son seleccionados de un grupo que consiste en la combinación de fármacos para el VIH, otras fármacos para tratar el VIH, inhibidores de proteasas de VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores del sitio no catalítico (o alostérico) de la integrasa del VIH, inhibidores de

entrada del VIH, inhibidores de maduración del VIH, agentes de reversión de la latencia, compuestos que eligen la cápside del VIH como blanco, terapia inmunológica, inhibidores del fosfatidilinositol 3 -quinasa (PI3K), anticuerpos de VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas “tipo anticuerpo”, inhibidores de la proteína matriz p17 del VIH, antagonistas de IL-13, moduladores de la peptidil-propil cis-trans isomerasa A, inhibidores de la proteína disulfuro isomerasa, antagonistas del receptor del complemento C5a, inhibidor de la ADN metiltransferasa, moduladores del gen vif del VIH, antagonistas de la dimerización de Vif, inhibidores del factor de infectividad viral del VIH-1, inhibidores de la proteína TAT, moduladores de Nef del VIH-1, moduladores de la tirosina quinasa Hck, inhibidores de la linaje mixto de la quinasa 3 (MLK-3), inhibidores de empalme del VIH-1, inhibidores de la proteína Rev, antagonistas de integrina, inhibidores de nucleoproteína, moduladores del factor de empalme, moduladores del dominio COMM de la proteína 1, inhibidores de la ribonucleasa H del VIH, moduladores de retrociclina, inhibidores de CDK-9, inhibidores de la nonintegrina 1 aglutinante del ICAM-3 dendrítico, inhibidores de la ubiquitina ligasa, inhibidores de la desoxicitidina quinasa, inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina, estimuladores de la proproteína convertasa PC9, inhibidores de la ARN helicasa dependiente de ATP DDX3X, inhibidores del complejo de cebado de la transcriptasa reversa, inhibidores de G6PD y NADH oxidasa, potenciadores farmacocinéticos, terapia génica para VIH, y vacunas para VIH, y otras combinaciones de los mismos. En una realización, dichos agentes terapéuticos adicionales son seleccionados de un grupo consistente en compuestos que inhiben la proteasa de VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores no nucleótidos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores no nucleótidos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, inhibidores de la polimerización de la cápside, potenciadores farmacocinéticos, y otros fármacos para tratar el VIH, y la combinación de estas.

[00217] En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, o cuatro; o uno o dos; o uno o tres; o uno o cuatro) agentes terapéuticos adicionales como se describe en el presente documento para su uso en un método de tratamiento o prevención de la infección por VIH en un sujeto que lo necesite. En una

realización, dichos agentes terapéuticos adicionales son seleccionados de un grupo que consiste en la combinación de fármacos para el VIH, otros fármacos para tratar el VIH, inhibidores de proteasas de VIH, inhibidores nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores del sitio no catalítico (o alostérico) de la integrasa del VIH, inhibidores de entrada del VIH, inhibidores de maduración del VIH, agentes de reversión de la latencia, compuestos que eligen la cápside del VIH como blanco, terapia inmunológica, inhibidores del fosfatidilinositol 3 -quinasa (PI3K), anticuerpos de VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas “tipo anticuerpo”, inhibidores de la proteína matriz p17 del VIH, antagonistas de IL-13, moduladores de la peptidil-propil cis-trans isomerasa A, inhibidores de la proteína disulfuro isomerasa, antagonistas del receptor del complemento C5a, inhibidor de la ADN metiltransferasa, moduladores del gen *vif* del VIH, antagonistas de la dimerización de *Vif*, inhibidores del factor de infectividad viral del VIH-1, inhibidores de la proteína TAT, moduladores de Nef del VIH-1, moduladores de la tirosina quinasa Hck, inhibidores de la linaje mixto de la quinasa 3 (MLK-3), inhibidores del empalme del VIH-1, inhibidores de la proteína Rev, antagonistas de integrina, inhibidores de nucleoproteína, moduladores del factor de empalme, moduladores del dominio COMM de la proteína 1, inhibidores de la ribonucleasa H del VIH, moduladores de retrociclina, inhibidores de CDK-9, inhibidores de la nonintegrina 1 aglutinante del ICAM-3 dendrítico, inhibidores de la proteína GAG del VIH, inhibidores de la proteína POL del VIH, moduladores del factor H del complemento, inhibidores de la ubiquitina ligasa, inhibidores de la desoxicitidina quinasa, inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina, estimuladores de la proproteína convertasa PC9, inhibidores de la ARN helicasa dependiente de ATP DDX3X, inhibidores del complejo de cebado de la transcriptasa reversa, inhibidores de G6PD y NADH oxidasa, potenciadores farmacocinéticos, terapia génica para VIH, y vacunas para VIH, y otras de sus combinaciones. En una realización, dichos agentes terapéuticos adicionales son seleccionados de un grupo consistente en compuestos que inhiben la proteasa de VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores no nucleótidos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores no nucleótidos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4m inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5,

inhibidores de la polimerización de la cápside, potenciadores farmacocinéticos, y otros fármacos para tratar el VIH, y la combinación de estas. En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en fumarato de tenofovir alafenamida, tenofovir alafenamida, y hemifumarato de tenofovir alafenamida, y un segundo agente terapéutico adicional, en donde el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina, para su uso en un método para tratar o prevenir la infección de VIH en un sujeto que lo necesite. En una realización particular, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en fumarato de tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil, y hemifumarato de tenofovir disoproxil, y un segundo agente terapéutico adicional, en donde el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina, para su uso en un método para tratar o prevenir la infección por VIH en un sujeto que lo necesite.

[00218] En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo consistente en fumarato de tenofovir alafenamida, tenofovir alafenamida, y hemifumarato de tenofovir alafenamida, y un segundo agente terapéutico adicional, en donde el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina, para su uso en un método para tratar o prevenir la infección de VIH en un sujeto que lo necesite. En una realización particular, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en fumarato de tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil, y hemifumarato de tenofovir disoproxil, y un segundo agente terapéutico adicional, en donde el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina, para su uso en un método para tratar o prevenir la infección por VIH en un sujeto que lo necesite.

[00219] En una realización particular, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso para evitar que la infección por VIH ocurra si el individuo está expuesto al virus y/o evitar que el virus

establezca una infección permanente y/o prevenir la aparición de síntomas de la enfermedad y/o evitar que el virus alcance niveles detectables en la sangre, por ejemplo para profilaxis previa a la exposición (PrPE) o profilaxis post exposición (PPE). Por consiguiente, en ciertas realizaciones, se proporcionan métodos para reducir el riesgo de adquirir VIH (por ejemplo, VIH-1 y/o VIH-2). Por ejemplo, los métodos para reducir el riesgo de adquirir VIH (por ejemplo, VIH-1 y/o VIH-2) comprenden la administración de un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, los métodos para reducir el riesgo de adquirir VIH (por ejemplo, VIH-1 y/o VIH-2) comprenden la administración de un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, los métodos para reducir el riesgo de adquirir VIH (por ejemplo, VIH-1 y/o VIH-2) comprenden la administración de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[00220] En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso para evitar que la infección por VIH ocurra si el individuo está expuesto al virus y/o evita que el virus establezca una infección permanente y/o evite la aparición de síntomas de la enfermedad y/o evite que el virus alcance niveles detectables en la sangre, por ejemplo por profilaxis previa a la exposición (PrPE) o profilaxis post exposición (PEP). Por consiguiente, en ciertas realizaciones, se proporcionan métodos para reducir el riesgo de adquirir VIH (por ejemplo, VIH-1 y/o VIH-2). Por ejemplo, los métodos para reducir el riesgo de adquirir VIH (por ejemplo, VIH-1 y/o VIH-2) comprenden la administración de un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb) O una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, los métodos para reducir el riesgo de adquirir VIH (por ejemplo, VIH-1 y/o VIH-2) comprenden la administración de un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y / o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, los métodos para reducir el riesgo de adquirir VIH (por ejemplo, HIV-1 y / o HIV-2) comprenden la administración de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del

compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y / o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[00221] En ciertas realizaciones, los métodos para reducir el riesgo de adquirir VIH (por ejemplo, VIH-1 y/o VIH-2) comprenden la administración de un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con prácticas sexuales más seguras. En ciertas realizaciones, los métodos para reducir el riesgo de adquirir VIH (por ejemplo, VIH-1 y/o VIH-2) comprenden la administración a un individuo en riesgo de adquirir VIH. Ejemplos de individuos con alto riesgo de contraer el VIH incluyen, sin limitación, un individuo que está en riesgo de transmisión sexual del VIH.

[00222] En algunas realizaciones, los métodos para reducir el riesgo de adquirir VIH (por ejemplo, VIH-1 y/o VIH-2) comprenden la administración de un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con prácticas sexuales más seguras. En ciertas realizaciones, los métodos para reducir el riesgo de adquirir VIH (por ejemplo, VIH-1 y/o VIH-2) comprenden la administración a un individuo en riesgo de adquirir VIH. Ejemplos de individuos con alto riesgo de contraer el VIH incluyen, sin limitación, un individuo que está en riesgo de transmisión sexual del VIH.

[00223] En ciertas realizaciones, la reducción del riesgo de adquirir VIH es al menos aproximadamente 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, o 95%. En ciertas realizaciones, la reducción del riesgo de adquirir VIH es al menos aproximadamente el 75%. En ciertas realizaciones, la reducción en el riesgo de adquirir VIH es de aproximadamente 80%, 85%, o 90%.

[00224] En otra realización, se describe el uso de un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección.

[00225] En algunas realizaciones, se describe el uso de un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de

un medicamento para el tratamiento de una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección.

[00226] También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento terapéutico o retrasar la aparición del SIDA.

[00227] En algunas realizaciones, se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento terapéutico o retrasar el inicio del SIDA.

[00228] También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por VIH.

[00229] En algunas realizaciones, se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por VIH.

[00230] En ciertas realizaciones, puede usarse un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como una herramienta de investigación (por ejemplo, para estudiar la inhibición de la transcriptasa reversa de VIH en un sujeto o *in vitro*).

[00231] En algunas realizaciones, se puede usar un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, como una herramienta de investigación (por ejemplo, para estudiar la inhibición de la transcriptasa reversa del VIH en un sujeto o *in vitro*).

Rutas de administración

[00232] El compuesto de la Fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (también denominada como el ingrediente activo en el presente documento) puede administrarse por cualquier ruta apropiada para la condición 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 ruta preferida puede variar con, por ejemplo, la condición del receptor. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos se pueden administrar por vía parenteral. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos se pueden administrar por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos son biodisponibles oralmente y se pueden administrar oralmente.

[00233] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y / o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (también denominada como ingrediente activo en el presente documento) puede administrarse por cualquier ruta apropiada para la condición 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 ruta preferida puede variar con, por ejemplo, la condición del receptor. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos se pueden administrar por vía parenteral. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos se pueden administrar por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos son biodisponibles oralmente y se pueden administrar oralmente.

[00234] En algunas realizaciones, el compuesto de la Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y / o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse con una jeringa adecuada para la administración del compuesto. En algunas realizaciones, la jeringa es desechable. En algunas realizaciones, la jeringa es reutilizable. En algunas realizaciones, la jeringa se pre-llena con el compuesto de la Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y / o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00235] En algunas realizaciones, el compuesto de la Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y / o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar con un autoinyector que comprende una jeringa. En algunas realizaciones, la jeringa es desechable. En algunas realizaciones, la jeringa es reutilizable. En algunas realizaciones, la jeringa se pre-llena con el compuesto de la Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y / o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Régimen de dosificación

[00236] El compuesto, tal como un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar a un sujeto de acuerdo con un régimen de dosificación eficaz durante un periodo de tiempo o duración deseado, tal como al menos una semana, al menos un mes, al menos unos 2 meses, al menos unos 3 meses, al menos unos 4 meses, al menos unos 6 meses, o al menos unos 12 meses o más. En una variación, el compuesto se administra en un programa diario o intermitente. En una variación, el compuesto se administra mensualmente. En una variación, el compuesto se administra cada dos meses. En una variación, el compuesto se administra cada tres meses. En una variación, el compuesto se administra cada cuatro meses. En una variación, el compuesto se administra cada cinco meses. En una variación, el compuesto se administra cada 6 meses.

[00237] En algunas realizaciones, el compuesto, tal como un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar a un sujeto de acuerdo con un procedimiento eficaz durante al menos un día, al menos una semana, al menos un mes, al menos unos 2 meses, al menos unos 3 meses, al menos unos 4 meses, al menos unos 6 meses, o por lo menos alrededor de 12 meses o más. En algunas realizaciones, el compuesto se administra en un programa diario o intermitente. En algunas realizaciones, el compuesto se administra mensualmente. En algunas realizaciones, el compuesto se administra cada dos meses. En algunas realizaciones, el compuesto se administra cada tres meses. En algunas realizaciones, el compuesto se administra cada cuatro meses. En algunas realizaciones, el compuesto se administra cada cinco meses. En algunas realizaciones, el compuesto se administra cada 6 meses.

[00238] En algunas realizaciones, el compuesto, tal como un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar a un sujeto al menos un mes, al menos unos 4 meses, o al menos unos 6 meses. En algunas realizaciones, el compuesto (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), puede administrarse subcutáneamente a un sujeto al menos un mes. En algunas realizaciones, el compuesto (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), puede administrarse subcutáneamente o intramuscularmente a un sujeto al menos

unos 4 meses, o al menos unos 6 meses. En algunas realizaciones, el compuesto (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), puede administrarse subcutáneamente a un sujeto al menos un mes. En algunas realizaciones, el compuesto (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), puede administrarse subcutáneamente o intramuscularmente a un sujeto al menos cada 3 meses.

[00239] La dosificación o frecuencia de dosificación de un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede ajustar durante el curso del tratamiento, basándose en el juicio del médico que lo administra.

[00240] En algunas realizaciones, la dosificación o frecuencia de dosificación de un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede ajustar durante el transcurso del tratamiento, basándose en el juicio del médico que lo administra.

[00241] El compuesto puede administrarse a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) en una cantidad eficaz. En ciertas realizaciones, el compuesto se administra una vez al día. En algunas realizaciones, el compuesto puede administrarse a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) en una cantidad terapéuticamente eficaz. En algunas realizaciones, el compuesto se administra una vez al día. En algunas realizaciones, el compuesto se administra mensualmente. En algunas realizaciones, el compuesto se administra cada tres meses. En algunas realizaciones, el compuesto se administra cada cuatro meses. En algunas realizaciones, el compuesto se administra cada seis meses.

[00242] Un compuesto como se describe en este documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar en una cantidad de dosificación que sea eficaz. Por ejemplo, la cantidad de dosificación puede ser de 1 mg a 1000 mg de compuesto. En ciertas realizaciones, la cantidad de dosificación es de aproximadamente 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 100, 105, 110, 120, 130, 140 o 150 mg de compuesto. En ciertas realizaciones la cantidad de dosificación es de aproximadamente 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 o 1000 mg.

[00243] En algunas realizaciones, se puede administrar un compuesto como se describe en este documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad de dosificación que sea eficaz. Por ejemplo, la cantidad de dosificación puede ser de 1 mg a 1000 mg de compuesto. En ciertas realizaciones, la cantidad de dosificación es de aproximadamente 1, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 100, 105, 110, 120, 130, 140 o 150 mg de compuesto. En ciertas realizaciones la cantidad de dosificación es de aproximadamente 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 o 1000 mg.

[00244] En algunas realizaciones, se administra un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una dosis diaria. En algunas realizaciones, se administra un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una dosis diaria de aproximadamente 1 mg.

[00245] En algunas realizaciones, se administra mensualmente un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, se administra mensualmente un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis de aproximadamente 100 mg.

[00246] En algunas realizaciones, se administra un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada 6 meses. En algunas realizaciones, se administra un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada 6 meses a una dosis de aproximadamente 600 mg.

Kits y Artículos de Fabricación

[00247] La presente descripción se refiere a un kit que comprende un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, el kit puede comprender uno o más agentes terapéuticos adicionales como se ha descrito anteriormente en este documento. El kit puede comprender además instrucciones para su uso, por ejemplo, para su uso en la inhibición de una transcriptasa re versa de VIH, así como para

su uso 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 electrónicos (por ejemplo, disquete magnético o disco óptico) que contengan instrucciones son también aceptables.

[00248] En algunas realizaciones, la presente descripción se refiere a un kit que comprende un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y / o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, el kit puede comprender uno o más agentes terapéuticos adicionales como se ha descrito anteriormente en este documento. El kit puede comprender además instrucciones para su uso, por ejemplo, para su uso en la inhibición de una transcriptasa reversa de VIH, así como para su uso 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 electrónicos (por ejemplo, disquete magnético o disco óptico) que contengan instrucciones son también aceptables.

[00249] La presente descripción también se refiere a un kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes que comprenden un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Opcionalmente asociado con dicho(s) contenedor(es) puede haber un aviso en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, que refleja la aprobación por la agencia para la fabricación, uso o venta para administración humana. Cada componente (si hay más de un componente) se puede envasar en recipientes separados o algunos componentes se pueden combinar en un recipiente donde la reactividad cruzada y la vida útil lo permitan. Los kits pueden estar en formas de dosificación unitarias, envases a granel (por ejemplo, envases multidosis) o dosis subunidades. Los kits también pueden incluir dosis unitarias múltiples de los compuestos e instrucciones de uso y ser empaquetados en cantidades suficientes para el almacenamiento y uso en farmacias (por ejemplo, farmacias de hospitales y farmacias de composición).

[00250] En algunas realizaciones, la presente descripción también se refiere a un kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes que comprenden un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

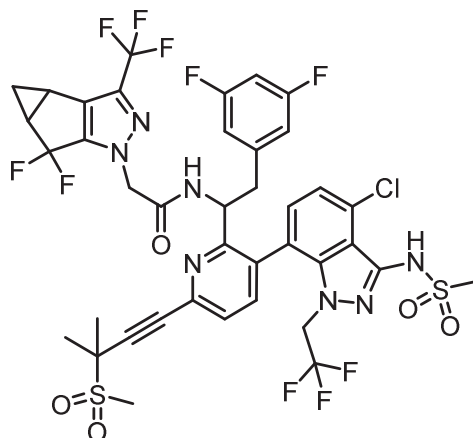
Opcionalmente asociado con dicho(s) contenedor(es) puede haber un aviso en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, que refleja la aprobación por la agencia para la fabricación, uso o venta para administración humana. Cada componente (si hay más de un componente) se puede envasar en recipientes separados o algunos componentes se pueden combinar en un recipiente donde la reactividad cruzada y la vida útil lo permitan. Los kits pueden estar en formas de dosificación unitarias, envases a granel (por ejemplo, envases multidosis) o dosis subunidades. Los kits también pueden incluir dosis unitarias múltiples de los compuestos e instrucciones de uso y ser empaquetados en cantidades suficientes para el almacenamiento y uso en farmacias (por ejemplo, farmacias de hospitales y farmacias de composición).

[00251] También se describen artículos de fabricación que comprenden una dosificación unitaria de un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en un envase adecuado para uso en los métodos descritos en el presente documento. Un envase adecuado es conocido en la técnica e incluye, por ejemplo, viales, recipientes, ampollas, botellas, tarros, envases flexibles y similares. Un artículo de fabricación puede además ser esterilizado y/o sellado.

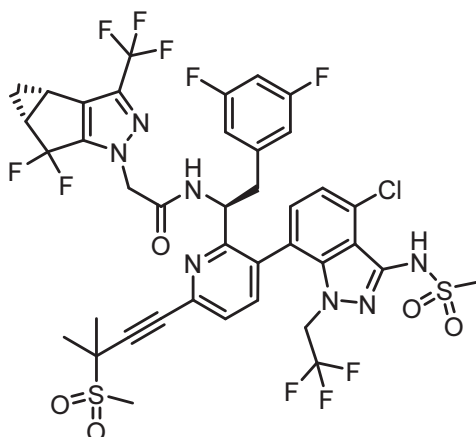
En algunas realizaciones, se describen en el presente documento artículos de fabricación que comprenden una dosificación unitaria de un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en un envase adecuado para su uso en los métodos descritos en el presente documento. Un envase adecuado es conocido en la técnica e incluye, por ejemplo, viales, recipientes, ampollas, botellas, tarros, envases flexibles y similares. Un artículo de fabricación puede además ser esterilizado y/o sellado.

Nomenclature

[00252] El nombre del compuesto de Fórmula (Ia) y (Ib) de la presente descripción tal como se genera usando ChemBioDraw Ultra 11.

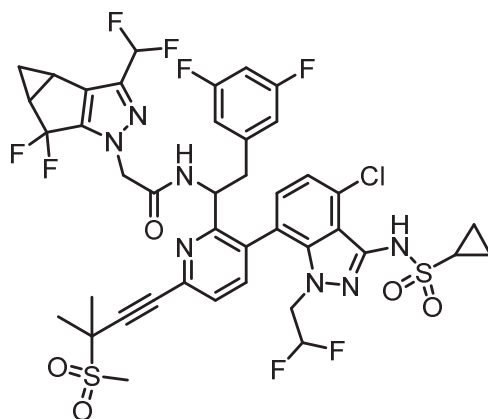


es N-(1-(3-(4-cloro-3-(metilsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(Metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida.

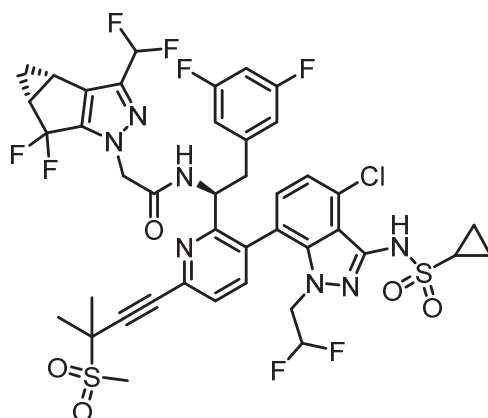


es N-((S)-1-(3-(4-cloro-3-(metilsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida.

[00253] El nombre del compuesto de Fórmula (IIa) y (IIb) de la presente descripción tal como se genera usando ChemBioDraw Ultra 14.



is N-(1-(3-(4-cloro-3-(ciclopropanosulfonamido)-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida.



is N-((S)-1-(3-(4-cloro-3-(ciclopropanosulfonamido)-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida.

Síntesis del compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y (IIb)

[00254] La presente descripción también se refiere a procedimientos e intermediarios útiles para preparar el compuesto en cuestión o sus sales farmacéuticamente aceptables.

[00255] Salvo que se indique lo contrario, los métodos y técnicas de la presente descripción se realizan generalmente de acuerdo con métodos convencionales bien conocidos en la técnica y como se describen en varias referencias generales y más específicas que se citan y discuten a lo largo del presente documento. Véase, por ejemplo, Loudon, *Organic Chemistry*, 5ª edición, New York: Oxford University Press, 2009; Smith, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 7th edition, Wiley-Interscience, 2013.

[00256] En ciertos casos, los procedimientos descritos en el presente documento implican una etapa de formación de una sal de un compuesto de la presente descripción.

[00257] En ciertos casos, se proporcionan los intermediarios útiles en la preparación de un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) de la presente descripción. Por ejemplo, dichos intermediarios incluyen cualquiera de uno o una combinación de los Compuestos 1 a 23 o una sal del mismo. En ciertas realizaciones, los compuestos intermediarios se seleccionan entre los compuestos 8a, 12, 14, 19, 20, 21, 22, 23 y/o 23b, combinaciones de los mismos o sales de los mismos.

[00258] En algunas realizaciones, se proporcionan los intermediarios útiles en la preparación de un compuesto de Fórmula (IIa) o (IIb) de la presente descripción. Por ejemplo, dichos productos intermediarios incluyen cualquiera de una o una combinación de los Compuestos 1, 10, 20 y 25-37 o una sal de los mismos. En algunas realizaciones, los compuestos intermediarios se seleccionan entre el Compuesto 20, 32, 34, 35, 36, y / o 37, combinaciones de los mismos, o sales de los mismos.

[00259] 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 alto rendimiento (HPLC), cromatografía en capa fina preparativa, cromatografía de columna rápida, cromatografía de fluido supercrítico (SFC) y cromatografía de intercambio iónico. Puede utilizarse cualquier capa estacionaria adecuada, incluyendo capas normales e inversas, así como resinas iónicas. Más típicamente, los compuestos descritos se purifican mediante cromatografía de gel de sílice y/o alúmina. Véase, por ejemplo, *Introduction to Modern Liquid Chromatography*, 2ª ed., Ed. L. R. Snyder y J. J.

Kirkland, John Wiley and Sons, 1979; Y Throm Layer Chromatography, E. Stahl (ed.), Springer-Verlag, New York, 1969.

[00260] Durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos en cuestión, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos sobre cualquiera de las moléculas afectadas. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales como se describe en trabajos estándar, tales como TW Greene and PGM Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 4ª edición, Wiley, New York 2006. Los grupos protectores pueden ser eliminados a etapa siguiente conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

[00261] Las entidades químicas ejemplares útiles en los métodos de las realizaciones se describirán ahora en el presente documento con referencia a esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general y los ejemplos específicos que siguen. Una persona versada en la técnica reconocerá que las transformaciones mostradas en los esquemas siguientes pueden realizarse en cualquier orden que sea compatible con la funcionalidad de los grupos colgantes particulares. Cada una de las reacciones representadas en los esquemas generales se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de los 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente orgánico usado.

[00262] Los compuestos descritos en el presente documento pueden mostrar un atropisomerismo resultante del impedimento estérico que afecta la velocidad de rotación axial alrededor de un enlace sencillo. Los isómeros conformacionales resultantes pueden observarse cada uno como entidades distintas mediante técnicas de caracterización tales como RMN y HPLC. Los compuestos descritos en este documento pueden existir como una mezcla de atropisómeros. Sin embargo, la detección de atropisómeros depende de factores tales como temperatura, disolvente, condiciones de purificación y escala de tiempo de la técnica espectroscópica. La tasa de interconversión a temperatura ambiente tiene una vida media de minutos a horas, horas a días o días a años. La relación de los atropisómeros en el equilibrio puede no ser la unidad. Los datos de caracterización presentados en este documento pueden no representar el estado de equilibrio dependiendo de las condiciones de aislamiento y

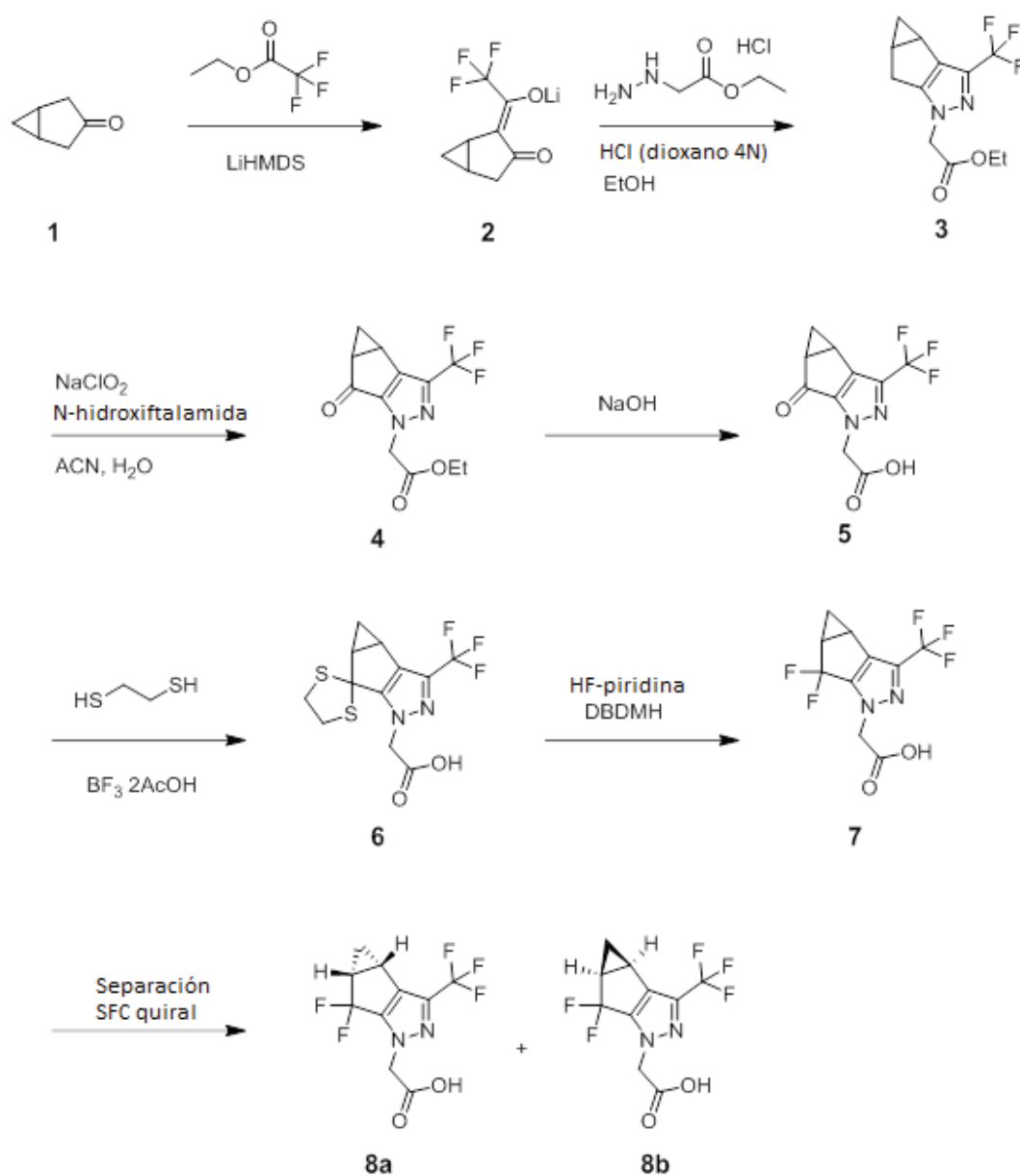
caracterización que pueden incluir, pero sin limitar a, manipulación, disolventes utilizados y temperatura.

[00263] Las síntesis representativas de compuestos de la presente descripción se describen en los esquemas a continuación, y los ejemplos particulares que siguen. Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos y no pretenden limitar esta descripción de ninguna manera.

Preparación del ácido 2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético (8a) y del ácido 2-((3bR,4aS)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético (8b):

Ejemplo 1

Preparación de los Compuestos 8a y 8b



Síntesis del 2,2,2-trifluoro-1-(3-oxobiciclo[3.1.0]hexan-2-iliden)etan-1-olato de litio (2):

Se cargó un reactor con biciclo[3.1.0]hexan-3-ona (95,6 g, 0,99 mol) y 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (113,2 mL, 0,95 mol) y THF (50 mL). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se adicionó LiHMDS (bis(trimetilsilil)amida de litio) (1L de solución 1,0 M en THF, 1 mol) a través de un embudo de adición a una velocidad para mantener la temperatura interna a $\leq 1^\circ\text{C}$. Una vez completada la adición, se adicionaron hexanos (235 mL) a un flujo constante a través de un embudo de adición y se agitó durante 15 min. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con hexanos (3 x 400 mL) y se secaron para proporcionar el compuesto del título.

Síntesis del 2-(3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo (3):

Se cargó un reactor con 2,2,2-trifluoro-1-(3-oxobiciclo[3.1.0]hexan-2-iliden)etan-1-olato de litio (177,2 g, 0,89 mol) y EtOH (etanol) (779 mL). La temperatura se llevó y se mantuvo a 0°C. Se adicionó HCl en dioxano (4,0 N, 443 mL) a través de un embudo de adición seguido de la adición de una sal sólida de hidrazinoacetato de etilo HCl (138,4 g, 0,90 mol). La temperatura de reacción se ajustó a 35°C. Después de 1 h, el volumen de reacción se redujo en ~ 40% por destilación a presión reducida. Se adicionó agua (1,3 L) con agitación vigorosa y se ajustó la temperatura a 15°C. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con agua (3 x 500 mL), hexanos (3 x 400 mL) y se secaron para proporcionar el compuesto del título. EM (m/z) 275,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del 2-(5-oxo-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo (4):

Se cargó un reactor con 2-(3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo (291,2 g, 1,06 moles), acetonitrilo (1,65 L) y agua (825 mL) a lo que se adicionaron N-hidroxiftalimida (17,4 g, 0,103 moles) y NaClO_2 (41,0 g, 0,45 mol, ~ 20% de la cantidad total a adicionar). La mezcla de reacción se

calentó a 50°C y el NaClO₂ restante (163,0 g, 1,80 mol) se adicionó en cinco porciones durante 2 h. Después del consumo del material de partida, la temperatura se ajustó a 20°C y se adicionó bisulfito de sodio acuoso (40% p/p, 350 mL) mediante un embudo de adición. Se adicionó acetato de etilo (1,75 L) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (acetato de etilo) (500 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (500 mL) y agua/salmuera 1:1 (500 mL). La capa orgánica se concentró a presión reducida y se co-evaporó con IPAc (acetato de isopropilo) (300 mL). El sólido crudo se cristalizó con una mezcla de IPAc / heptano. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con heptano y se secaron para proporcionar el compuesto del título. EM (*m/z*) 289,0 [M+H]⁺.

Síntesis del ácido 2-(5-oxo-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético (5):

A una solución de 2-(5-oxo-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo (80,40 g, 278,95 mmol) en 2-MeTHF (2-metiltetrahidrofurano) (167 mL) se le adicionó hidróxido de sodio acuoso 2 M (167 mL). Después de 25 minutos de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 2-MeTHF y se acidificó lentamente mediante la adición gota a gota de HCl concentrado. La capa orgánica se aisló y la capa acuosa se extrajo con una porción adicional de 2-MeTHF. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado, después se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se recogió en acetato de etilo. Se adicionaron hexanos con agitación vigorosa hasta que se observó la formación de sólidos. El sólido se aisló por filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título. EM (*m/z*) 259,00 [M-H]⁻.

Síntesis del ácido 2-(3-(trifluorometil)-4,4a-dihidrospiro[ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazole-5,2'-[1,3]dithiolane]-1(3bH)-il)acético (6):

A una solución de ácido 2-(5-oxo-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético (3,0 g, 11,5 mmol) en DCM

(diclorometano) (25 mL) se adicionó 1,2 - etanoditiol (1,07 mL, 12,68 mmol) seguido de un complejo de boro ácido trifluoruro-acético (4,0 mL, 28,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le adicionó agua (60 mL) y 2-MeTHF (60 mL). La capa orgánica se aisló, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto crudo se disolvió en acetato de etilo (2 mL) y la solución se diluyó con hexanos (12 mL) con agitación vigorosa para proporcionar un sólido. El sólido se aisló por filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título. EM (m/z) 337,12 $[M+H]^+$.

Síntesis del ácido 2-(5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético (7):

A una suspensión de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (12,75 g, 44,6 mmol) en DCM (35 mL) se adicionó hidrófluoruro de piridina (5,0 mL) a 0°C. La suspensión se agitó a 0°C durante 10 minutos. A la suspensión se adicionó una solución del ácido 2-(3-(trifluorometil)-4,4a-dihidrospiro[ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazole-5,2'-[1,3]ditiolan]-1(3bH)-il)acético (5,00 g, 14,9 mmol) gota a gota. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 minutos adicionales. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (300 mL) con agitación vigorosa. La capa orgánica se retiró y la capa acuosa se acidificó a pH ~ 1 con HCl concentrado. La capa acuosa se extrajo con tres porciones de MTBE (metil *tert*-butil éter). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El sólido resultante se recogió en MTBE (16 mL) y se filtró para eliminar cualquier sólido resultante. La solución se extrajo luego con NaOH 2N (16 mL). La capa acuosa se diluyó con agua (16 mL) con agitación vigorosa y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El sólido resultante se separó por filtración. La capa acuosa se acidificó mediante adición lenta y gota a gota de HCl concentrado a pH~1 con agitación vigorosa para proporcionar un precipitado sólido. El sólido se aisló por filtración para proporcionar el compuesto del título. EM (m/z) 281,12 $[M+H]^+$.

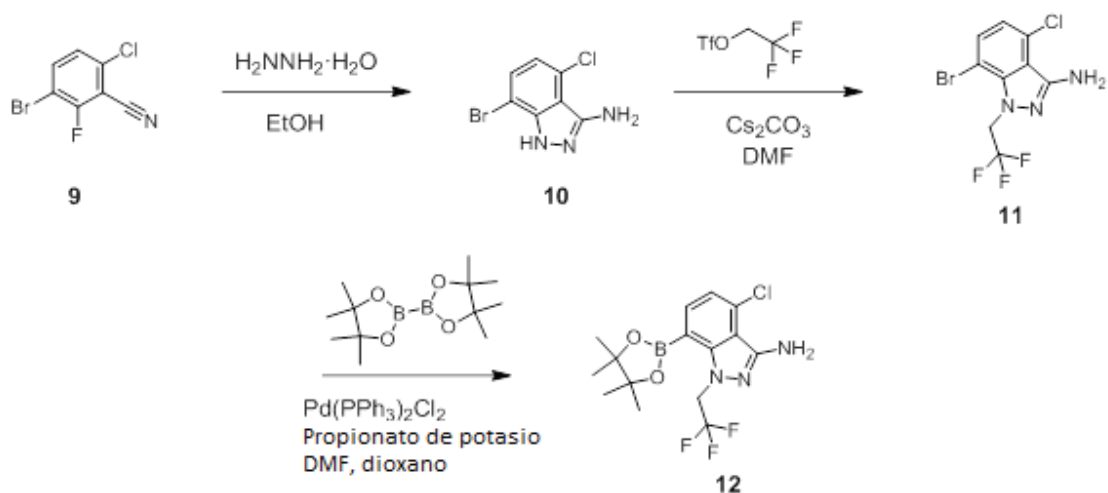
Síntesis del ácido 2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético (8a) y del ácido 2-((3bR,4aS)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético (8b):

El ácido 2-((5,5-Difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético se separó de sus enantiómeros constituyentes, los compuestos del título, por SFC quiral bajo las siguientes condiciones: Instrumento: SFC preparativo Thar 350; Columna: ChiralPak IC-10 u, 300x50 mmI.D; Fase móvil: 35% de isopropanol (0,1% de $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) y CO_2 ; Caudal: 200 mL/min; Temperatura de la columna: 38°C; Detección UV: 220 nm; Preparación de la muestra: Se disolvió el compuesto en isopropanol hasta aproximadamente 45 mg/mL; Inyección: 6,5 mL por inyección. SFC analítica [fase móvil: A para CO_2 y B para isopropanol (DEA al 0,05%); Gradiente: B 20%; A; Caudal: 2,35 mL/min; Columna: Chiralpak IC-3, 150x4,6 mm, 3um; Longitud de onda: 254 nm] 8a: t = 3,39 min, 8b: t = 2,17 min.

Compuesto 8a ^1H RMN (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 4,93 (s, 2H), 2,52-2,43 (m, 2H), 1,44-1,38 (m, 1H), 1,15 (m, 1H).

Ejemplo 2

Preparación del compuesto 12



Síntesis de 7-bromo-4-cloro-1H-indazol-3-amina (10):

Se adicionó monohidrato de hidrazina (5,77 mL) a 3-bromo-6-cloro-2-fluorobenzonitrilo (13,9 g, 59,3 mmol) en EtOH (etanol) (60 mL). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se adicionó EtOH (20 mL) para permitir la agitación. Los sólidos se aislaron por filtración, se lavaron con EtOH frío, y se secaron para proporcionar el compuesto del título. EM (m/z) 247,9 $[M+H]^+$.

Síntesis de 7-bromo-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-amina (11):

Se cargó un reactor con 7-bromo-4-cloro-1H-indazol-3-amina (397,2 g, 1,6 mol) y Cs_2CO_3 (1052 g, 3,2 mol) y luego se diluyó con DMF (dimetilformamida) (4000 mL). A esto se adicionó lentamente 2,2,2-trifluoroetil trifluorometanosulfonato (463,2 g, 1,9 mol) a través de embudo de adición. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 hora, momento en el que se adicionó lentamente H_2O (16 L). Una vez completada la adición, se dejó agitar la mezcla durante 12 horas a 15°C. La suspensión se filtró y los sólidos recogidos se suspendieron en DMF (800 mL). A esto se le adicionó H_2O (4800 mL) y los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se secaron para proporcionar el compuesto del título. SRA (m/z) 330,1 $[M+H]^+$.

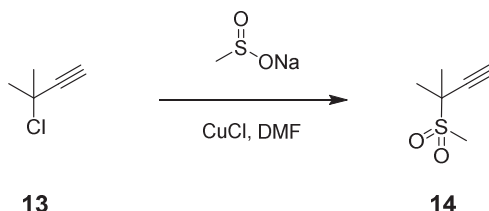
Síntesis de 4-cloro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-amina (12):

Se cargó un reactor de 7-bromo-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-amina (15,00 g, 45,66 mmol), bis(pinacolato)diboro (17,39 g, 68,49 mmol), propionato de potasio (15,36 g, 136,98 mmol), dioxano (90 mL) y DMF (dimetilformamida) (30 mL). Se adicionó dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,64 g, 0,91 mmol) y la solución de reacción se desgasificó burbujeando argón durante 2 min. La mezcla de reacción se calentó a 105°C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celita y gel de sílice lavando con EtOAc. El filtrado se lavó con solución de LiCl al 5% y salmuera. Las capas orgánicas se separaron, se secaron y se concentraron a

presión reducida. El residuo se trató con IPAc / heptano (1/10) a 60°C, luego se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 15 h. Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron para proporcionar el compuesto del título. EM (m/z) 376,7 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,69 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,45 (q, 2H), 1,32 (s, 12H).

Ejemplo 3

Preparación del Compuesto 14

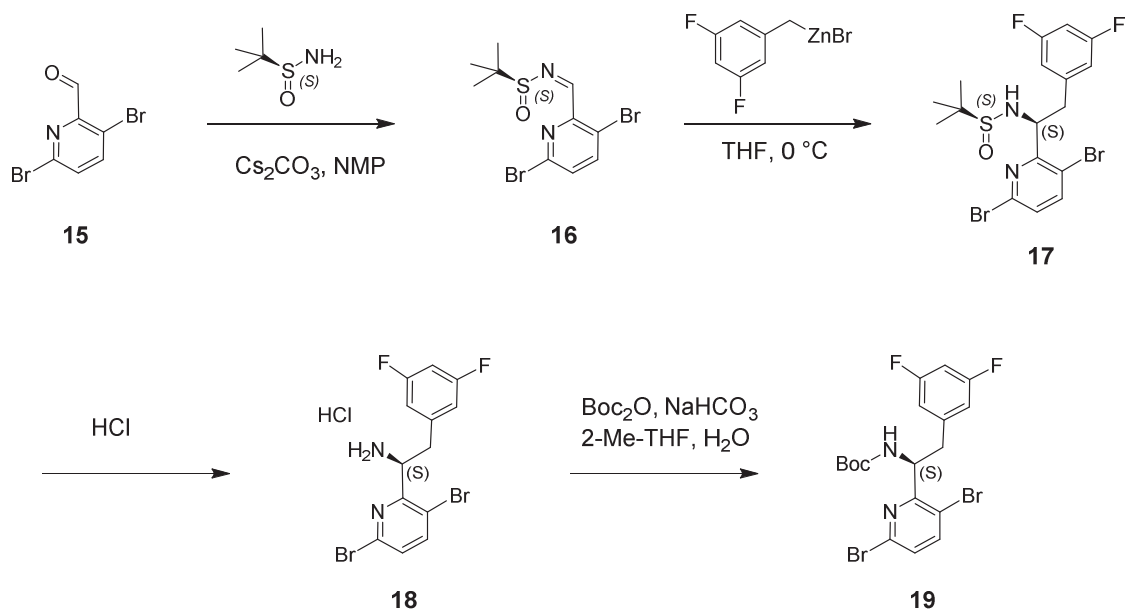


Síntesis del 3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-ino (14):

A una suspensión agitada de metanosulfonato de sodio (18,47 g, 175,5 mmol) y cloruro de cobre (I) (1,45 g, 14,6 mmol) en DMF (dimetilformamida) (50 mL) se le adicionó 3-cloro-3-metilbut-1-ino (15,00 g, 146,3 mmol, 16,4 mL) gota a gota. La mezcla de reacción resultante se calentó a 40°C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La solución se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se recogió y se secó sobre sulfato sodio, después se filtró. La solución se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título. Pf: 114,8-115,5°C. RMN de ^1H (400 MHz, Cloroformo- d) δ 3,04 (s, 3H), 2,58 (s, 1H), 1,67 (s, 6H).

Ejemplo 4

Preparación del Compuesto 19

Síntesis de (S)-N-((3,6-dibromopiridin-2-il)metilen)-2-metilpropano-2-sulfinamida (16):

Se combinaron 3,6-dibromopicolinaldehído (76,0 g, 0,287 mol) y (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida (36,51 g, 0,301 mol) en NMP (N-metil-2-pirrolidona) (200 mL). A la mezcla de reacción se le adicionó Cs_2CO_3 (41,94 g, 0,316 moles) como un sólido en una porción. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y después se enfrió a 5°C . Se adicionó agua (1,3 L) a la mezcla de reacción. La suspensión resultante se agitó durante 1 h, se aislaron los sólidos por filtración, se lavaron con agua (5 x 100 mL) y se secaron para proporcionar el compuesto del título. EM (m/z) 368,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis de (S)-N-((S)-1-(3,6-dibromopiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (17):

Se cargó un recipiente de reacción con (S)-N-((3,6-dibromopiridin-2-il)metilen)-2-metilpropano-2-sulfinamida (65,5 g, 177,95 mmol) seguido de DMF (dimetilformamida) (260 mL). La mezcla se agitó durante 5 minutos hasta que se homogeneizó y la solución se enfrió a 8°C. A la mezcla de reacción se le adicionó bromuro de (3,5-difluorobenzil)cinc (0,5 M en THF (tetrahidrofurano), 516,04 mL) gota a gota durante 90 minutos. La mezcla se agitó durante 2,5 h adicionales. A la mezcla de reacción se adicionó AcOH al 5% (ácido acético) en agua (640 mL) durante 10 minutos seguido por CPME (ciclopentil metil éter) (320 mL) en una porción. La mezcla se agitó durante 5 minutos, se calentó a temperatura ambiente y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con AcOH al 5% (320 mL), después se trató con NaOH 0,5 M (330 mL) y se lavó con salmuera. La capa orgánica se recogió, se secó con Na₂SO₄ y se filtró. A la mezcla cruda se le adicionó MeOH (metanol) (33 mL). A la mezcla de agitación se le adicionó gota a gota HCl 3 M en CPME (128 mL) durante 15 minutos. Después de agitar durante 1 h, el precipitado se eliminó por filtración. El filtrado se diluyó con hexano (300 mL) y el producto se extrajo con agua (450 mL). La capa acuosa se basificó con NaOH 8 M y se extrajo con CPME (375 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró para proporcionar el compuesto del título en solución que se usó directamente en la siguiente reacción. EM (*m/z*) 497,0 [M+H]⁺.

Síntesis de (S)-1-(3,6-dibromopiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etan-1-amina (18):

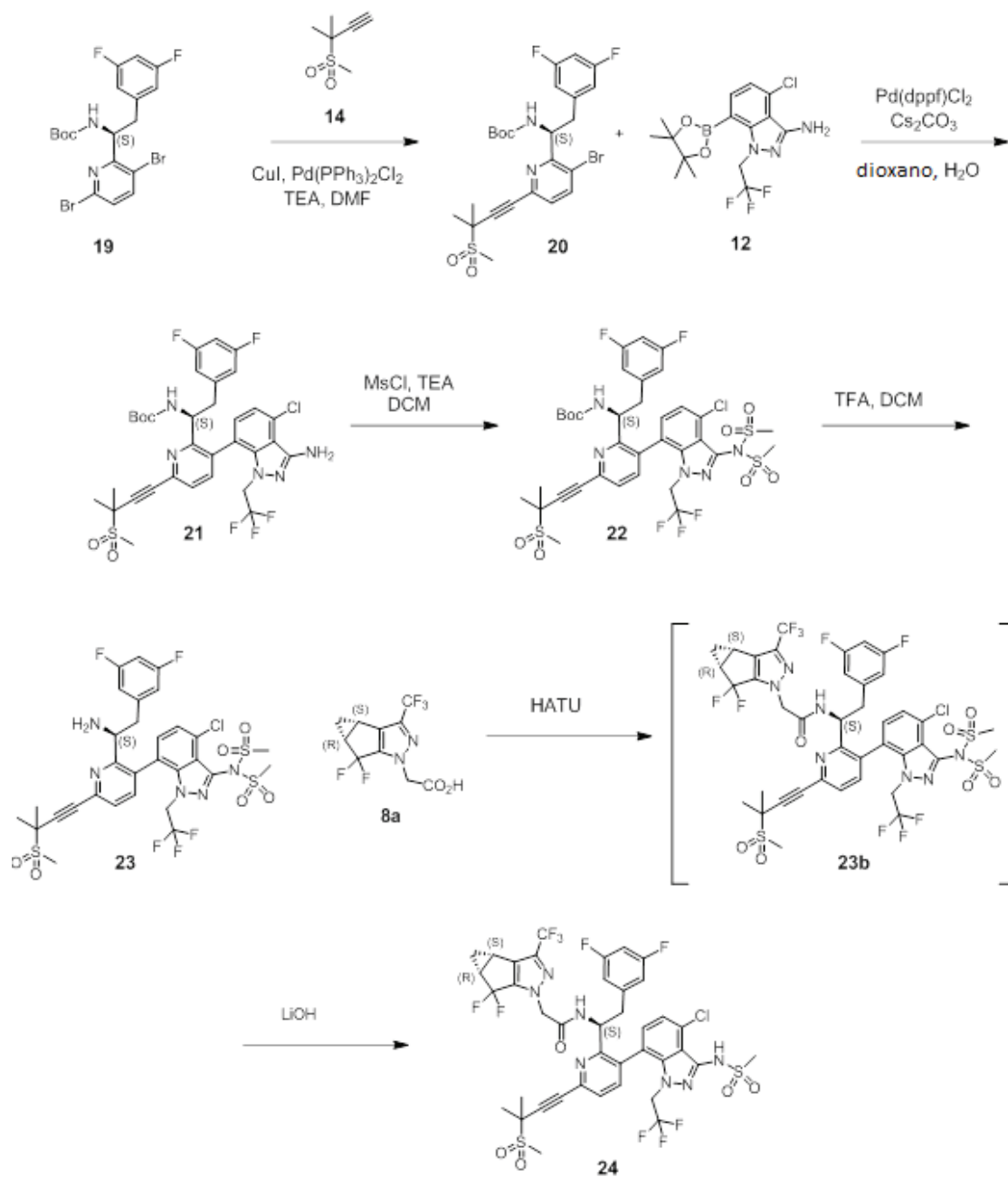
Se diluyó la solución resultante de (S)-N-((S)-1-(3,6-dibromopiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil) etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida con CPME a un volumen de 700 mL a lo que se adicionó acetonitrilo (350 mL). A la mezcla de agitación, se adicionó HCl concentrado (37%, 16,4 mL) gota a gota durante 10 minutos a temperatura ambiente. La suspensión espesa se agitó vigorosamente durante 4 h. Los sólidos se filtraron y se lavaron con CPME (ciclopropil metil éter):ACN 2:1 para proporcionar el compuesto del título. EM (*m/z*) 393,3 [M+H]⁺.

Síntesis de (S)-1-(3,6-dibromopiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de *tert*-butilo (19):

Se cargó un recipiente de reacción con 2-MeTHF (190 mL), agua (190 mL) y (S)-1-(3,6-dibromopiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etan-1-amina (46,9 g, 0,11 mol) seguido de la adición en porciones de NaHCO₃ (30,34 g, 0,36 mol). La mezcla de reacción se enfrió a 5°C y se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (27,47 g, 0,13 moles). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h y temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MTBE (metil *tert*-butil éter). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice para proporcionar el compuesto del título. EM (m/z) 492,8 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,85 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 2,92 Dd, 1H), 1,36 (s, 9H).

Ejemplo 5

Preparación de Fórmula (Ib) (Compuesto 24)



Síntesis de (S)-(1-(3-bromo-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de *tert*-butilo (20)

Se cargó un reactor con (S)-(1-(3,6-dibromopiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil) etil)carbamato de *tert*-butilo (50 mg, 101,8 mmol), 3-metil-3-metilsulfonil-but-1-ino (17,86 g, 122,2 mmol), DMF (dimetilformamida) (90 mL) y Et₃N (trimetilamina) (42,5 mL, 305,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C. Se adicionaron dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (2,14 g, 3,1 mmoles) y yoduro de cobre (I) (0,58 g, 3,1 mmoles). Después de 30 min, la mezcla de reacción se diluyó con MeCN (acetonitrilo) (200 mL) y después se adicionó gota a gota NH₄Cl acuoso al 7% (200 mL). Se formó una suspensión y se ajustó a temperatura ambiente. Después de 3 h, los sólidos se recogieron por filtración. La torta se lavó dos veces con MeCN/agua (1:1, 75 mL) y MTBE (metil *tert*-butil éter) (75 mL). El sólido se secó para proporcionar el compuesto del título. EM (*m/z*) 556 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,84 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7,29 – 7,15 (m, 1H), 6,70 – 6,55 (m, 2H), 5,79 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,57 – 5,45 (m, 1H), 3,21 – 3,05 (m, 4H), 2,99 – 2,88 (m, 1H), 1,80 (s, 6H), 1,40* (s, 7H), 1,30* (s, 2H). *Denota la presencia de atropisómeros en una proporción de 4,6:1.

Síntesis de (S)-(1-(3-(3-amino-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de *tert*-butilo (21):

Se cargaron en un matraz de fondo redondo (S)-(1-(3-bromo-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de *tert*-butilo (1000,0 mg, 1,79 mmol), 4-cloro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-amina (808,5 mg, 2,15 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II) (65,6 mg, 0,09 mmol), y carbonato de cesio (876,7 mg, 2,69 mmol) y se colocaron bajo argón. Se adicionaron dioxano (10 mL) y agua (2 mL), y la suspensión se desgasificó burbujeando argón durante 60 segundos. Después de la desgasificación, el matraz de reacción se ajustó con un condensador de reflujo y se calentó a 80°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se retiró la capa acuosa. La capa orgánica se

concentró a vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título. EM (m/z) 726,1 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, Cloroformo- d) δ 7,69 – 7,55 (m), 7,55 – 7,42 (m), 7,16 – 7,06 (m), 7,07 – 6,96 (m), 6,89 (d), 6,60 (tt), 6,44 (dd), 6,20 (d), 6,16 (d), 6,08 (s), 5,69 – 5,53 (m), 5,29 (s), 5,26 (d), 4,95 – 4,85 (m), 4,64 (q), 4,59 – 4,46 (m), 4,36 – 4,19 (m), 3,94 – 3,76 (m), 3,64 – 3,54 (m), 3,18 (s), 3,17 (s), 3,01 – 2,84 (m), 2,78 – 2,68 (m), 1,86 – 1,82 (m), 1,38 (s), 1,34 (s), 1,26 (s), 1,23 (s), 1,15 (s).

Síntesis de (S)-(1-(3-(4-cloro-3-(N-(metilsulfonyl)metilsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonyl)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de *tert*-butilo (22):

Se disolvió (S)-(1-(3-(3-amino-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonyl)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de *tert*-Butil (37.89 g, 52.18 mmol) en cloruro de metileno (380 mL) con agitación a temperatura ambiente. A esto se adicionó trietilamina (21,82 mL, 156,54 mmol) seguido de la adición lenta de cloruro de metanosulfonyl (8,08 mL, 104,36 mmol). Cuando la reacción se completó, se adicionó agua (200 mL) y se agitó durante 0,5 horas. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo una vez con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta un volumen pequeño. Se añadieron hexanos. La suspensión líquida se decantó. El sólido restante se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. EM (m/z): 882,69 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,87 (d), 7,83 (d), 7,76 (s), 7,74 (s), 7,69 (s), 7,67 (s), 7,65 (s), 7,52 – 7,47 (m), 7,46 (s), 7,37 (d), 7,33 (d), 7,11 – 7,03 (m), 4,79 – 4,55 (m), 4,51 (t), 4,36 (dt), 4,20 – 4,05 (m), 3,64 (s), 3,62 (s), 3,60 (s), 3,59 (s), 3,23 (s), 3,04 (d), 3,01 (d), 2,95 – 2,83 (m), 1,81 (s), 1,34 (s), 1,29 (s), 0,98 (s).

Síntesis de (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonyl)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)-N-(metilsulfonyl)metanesulfonamida (23):

A (S)-(1-(3-(4-cloro-3-(N-(metilsulfonil)metilsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de *tert*-butilo (39 g, 44 mmol) disuelto en cloruro de metileno (120 mL) se adicionó ácido trifluoroacético (80 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno y se vertió lentamente en NaHCO₃ acuoso saturado enfriado con hielo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título. EM (*m/z*): 782,84 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,61 (d), 7,54 – 7,44 (m), 7,40 (d), 7,33 (d), 7,20 (d), 6,66 – 6,57 (m), 6,44 (d), 6,33 (d), 6,17 (d), 4,64 (s), 3,68 (s), 3,64 (s), 3,61 (s), 3,55 (s), 3,19 (s), 3,05 (dd), 2,85 – 2,72 (m), 1,86 (s), 1,62 (s).

Síntesis de N-((S)-1-(3-(4-cloro-3-(metilsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (24):

Se cargaron en un matraz de fondo redondo (S)-N-(7-(2-(1-Amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)-N-(metilsulfonil)metanesulfonamida (1757 mg, 2,25 mmol), ácido 2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético (666 mg, 2,36 mmol), y HATU (hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino) metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido) (854 mg, 2,25 mmol) y se disolvieron en DMF (dimetilformamida) (10,0 mL). A la solución se le adicionó N,N-diisopropiletilamina (0,80 mL, 4,49 mmol) a una velocidad de gota rápida. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos para proporcionar el intermediario 23b que no se aisló (MS (*m/z*) 1046,65 [M+H]⁺). A la solución se adicionó solución acuosa de hidróxido de sodio 2N (5,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se recogió y se lavó con dos porciones de solución de cloruro de litio al 5% seguido por salmuera. Se aisló la capa

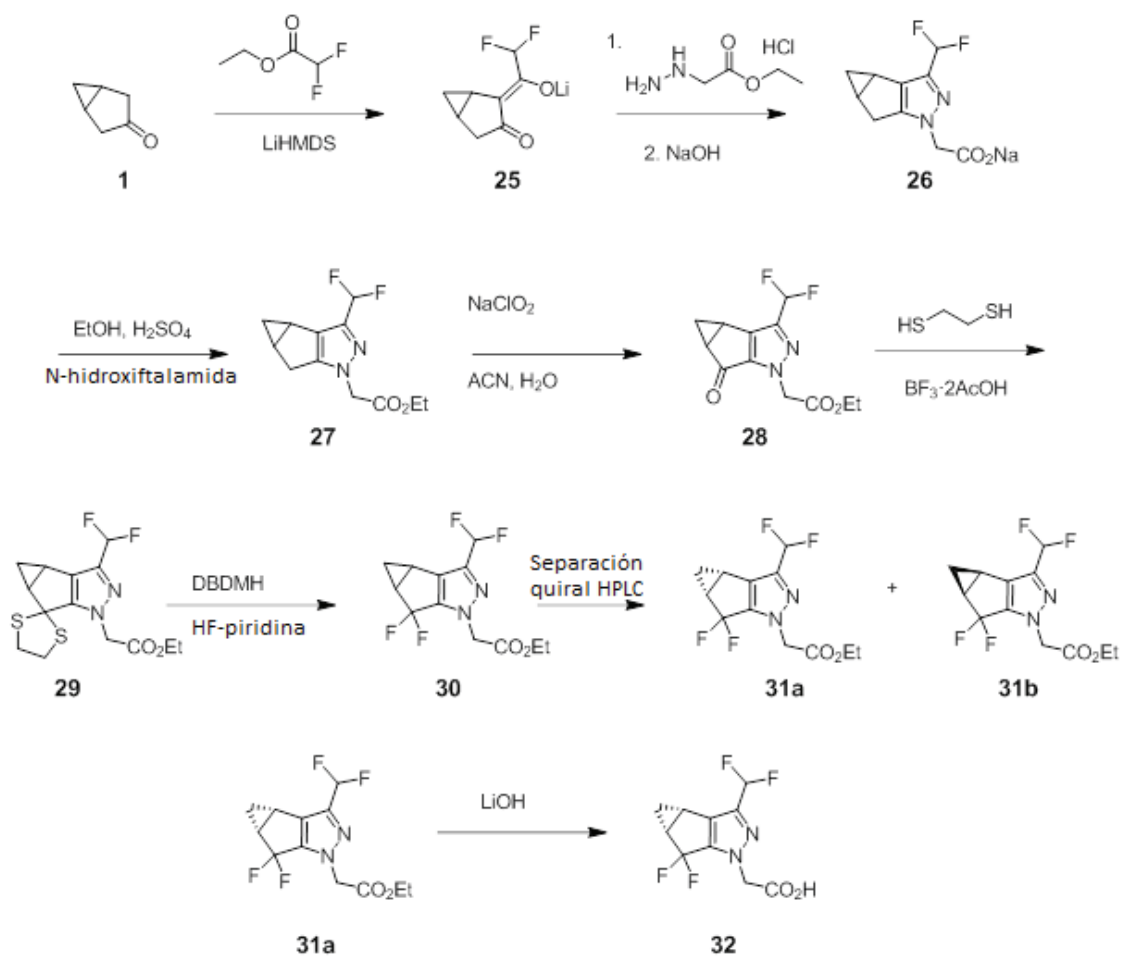
orgánica, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título como un sólido amorfo. EM (m/z) 968,24 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,87 – 7,57 (m), 7,33 – 7,09 (m), 6,80 – 6,70 (m), 6,54 (d), 6,47 (d), 6,37 – 6,19 (m), 5,02-4,94(m), 4,90 – 4,70 (m), 4,70 – 4,51 (m), 3,94 (dq), 3,32-3,28 (m), 3,23 (d), 3,07 (dd, $J = 13,1, 7,6$ Hz), 2,93 (dd), 2,68 – 2,35 (m), 1,81 (s), 1,41 (q), 1,12 – 1,00 (m). RMN de ^{19}F (377 MHz, Metanol- d_4) δ -63,65 , -71,78 (t), -72,35 (t), -82,75 (dd), -105,70 (ddd), -111,73 – -113,10 (m).

Para caracterizar mejor **23b**, se aisló dicho compuesto. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,20 (d), 8,99 (d), 7,96 (d), 7,83 (d), 7,80 (d), 7,76 (d), 7,45 (d), 7,41 (d), 7,31 (d), 7,02 (tt), 6,92 (m), 6,91 (d), 6,48 (m), 4,92 (m) 4,88 (d), 4,79 (d), 4,73 (d), 4,71 (m), 4,69 (m), 4,62 (m), 4,60 (m), 4,38 (dq), 4,12 (dq), 3,68 (s), 3,66 (s), 3,63 (s), 3,58 (s), 3,26 (s), 3,12 (dd), 3,05 (dd), 2,97 (dd), 2,78 (dd), 2,59 (m), 2,53 (m), 1,75 (s), 1,39 (m), 0,98 (m).

Preparación del ácido 2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético acid (32)

Ejemplo 6

Preparación del Compuesto 32



Síntesis del 2,2-difluoro-1-(3-oxobicyclo[3.1.0]hexan-2-iliden)etan-1-olato de litio (25):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **2** utilizando 2,2-difluoroacetato de etilo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,17 (t,

$J = 53,6$ Hz, 1H), 2,78-2,73 (m, 1H), 2,44-2,39 (m, 1H), 2,25-2,24 (m, 1H), 1,70-1,69 (m, 1H), 1,22-1,14 (m, 1H), 0,31-0,27 (m, 1H).

Síntesis de 2-(3-(difluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de sodio (26):

Se adicionó Me-THF (1,32 L) a un reactor de 4 litros seguido de 2,2-difluoro-1-(3-oxobiciclo[3.1.0]hexan-2-iliden)etan-1-olato de litio (247 g, 1,32 mol). Se adicionó lentamente HCl (4N en dioxano) (0,685 L, 2,74 mol) a la mezcla manteniendo una temperatura interna alrededor de 20°C. Después de la adición clorhidrato de hidrazinoacetato de etilo (212,05 g, 1,372 mol), la mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante toda la noche. Se adicionó lentamente NaOH acuoso 10N (0,548 L, 5,48 moles) a la mezcla de reacción y la temperatura interna se mantuvo a 20 °C. Después de la adición, se adicionaron 300 mL de MeTHF y la suspensión resultante se agitó a 20°C durante 3 horas. La suspensión se drenó y se filtró. La torta de filtración se lavó con hexano (1 l) y se secó en estufa de vacío a 56°C para obtener el compuesto del título que se usó directamente en la siguiente etapa. EM (m/z) 229,1 $[M-Na+H]^+$.

Síntesis del 2-(3-(difluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo (27):

Se cargó en un reactor de 4 litros 2-(3-(difluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo seguido de la adición de EtOH (3,5 litros) y H₂SO₄ concentrado (152 mL, 2,74 mol). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 2 horas. El EtOH se redujo al vacío a 150 mL. Se adicionó lentamente H₂O (500 mL). Se recogieron los sólidos y se lavaron con H₂O y NaHCO₃, seguido de hexano (500 mL). El sólido se secó en estufa a 45°C para obtener el compuesto del título. EM (m/z) 257,1 $[M+H]^+$.

Síntesis del 2-(3-(difluorometil)-5-oxo-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo (28):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **4** utilizando 2-(3-(difluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo. EM (m/z) 271,1 $[M+H]^+$.

Síntesis del 2-(3-(difluorometil)-4,4a-dihidrospiro[ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazole-5,2'-[1,3]ditiolano]-1(3bH)-il)acetato de etilo (29):

A 2-(3-(difluorometil)-5-oxo-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo (148,5 g, 0,55 mol) en DCM (2,0 l) se le adicionó etano-1,2-ditiol (88,0 g, 0,94 mol) en una porción seguido de $BF_3 \cdot 2AcOH$ (175,8 g, 0,94 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El sistema se enfrió a 0°C y se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (1000 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (500 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 . Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título. EM (m/z): 347,1 $[M+H]^+$.

Síntesis del 2-(3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo (30):

Se enfrió una solución de DBDMH (99 g, 0,35 mol) en DCM (120 mL) a -8°C en una botella de teflón. Se adicionó gota a gota HF/Py (120 mL) durante un periodo de 30 min. La reacción se agitó a -78°C durante 30 min. Se adicionó gota a gota una solución de 2-(3-(difluorometil)-4,4a-dihidrospiro[ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-5,2'-[1,3]ditiolano]-1(3bH)-il)acetato de etilo (40 g, 0,12 mol) en DCM (80 mL) durante un periodo de 15 minutos a -78°C. La mezcla resultante se agitó durante 30 min, luego se calentó lentamente hasta -30°C y se agitó durante 1,5 h. La mezcla de reacción se vertió lentamente en una solución acuosa de $NaHCO_3$ (500 mL) y se extrajo con EA (500 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con $Na_2S_2O_3$ al 10% (500 mL), salmuera (500 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 . Los disolventes

se eliminaron al vacío para proporcionar el producto crudo, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título. EM (m/z): 293,2 $[M+H]^+$.

Separación del 2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo (**31a**) y 2-((3bR,4aS)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo (**31b**):

Se separó el 2-(3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo a sus enantiómeros constituyentes, los compuestos del título, mediante HPLC quiral bajo las siguientes condiciones: Columna: ChiralPak AD; Fase móvil: Hex/3C EtOH = 95/5; Temperatura ambiente; Detección UV: 250 nm. HPLC analítica [fase móvil: Hex/3C EtOH = 95/5; Caudal: 0,75 mL / min; Columna: Chiralpak AD-H, 150x4,6 mm, 5 μ m; Longitud de onda: 220 nm] **31a**: $t = 5,30$ min, **31b**: $t = 7,00$ min.

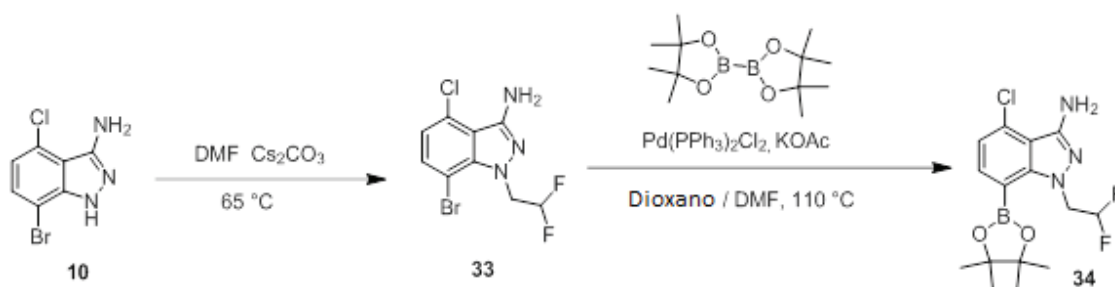
Compuesto **31a** RMN de ^1H (400 MHz, Cloroformo- d) δ 6,63 (t, $J = 54,8$ Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,24 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,38 - 1,36 (m, 1H), 1,28 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,13 - 1,12 (m, 1H).

Síntesis del ácido 2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético (**32**):

A una solución de 2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo (26 g, 89,0 mmol) en THF (180 mL), MeOH (90 mL) y agua (90 mL) se adicionó LiOH (5,13 g, 213,5 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h. La mezcla se concentró para eliminar la mayor parte de THF y MeOH, la fase acuosa se acidificó con HCl 1 N para ajustar el pH a 2-3 y luego se extrajo con EA (600 mL x 2). La fase orgánica se separó y combinó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título. EM (m/z) 265,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 7

Preparación del Compuesto 34

Síntesis del 7-bromo-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-amina (**33**):

A un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 2000 mL, se colocaron 7-bromo-4-cloro-1H-indazol-3-amina (130 g, 527,40 mmol, 1,00 equiv.), N,N-dimetilformamida (1300 mL), Cs_2CO_3 (260 g, 797,99 mmol, 1,50 equiv.), con agitación durante 20 minutos, seguido por la adición de 1,1-difluoro-2-yodoetano (122 g, 635,59 mmol, 1,20 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a 65°C, luego se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó mediante la adición de 3 l de agua/hielo, se extrajo con 3x1,5 l de acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con 1x1,5 L de H_2O , 1x1,5 l de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró al vacío y se recrystalizó en etanol para dar el compuesto del título. EM (m/z) 312,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

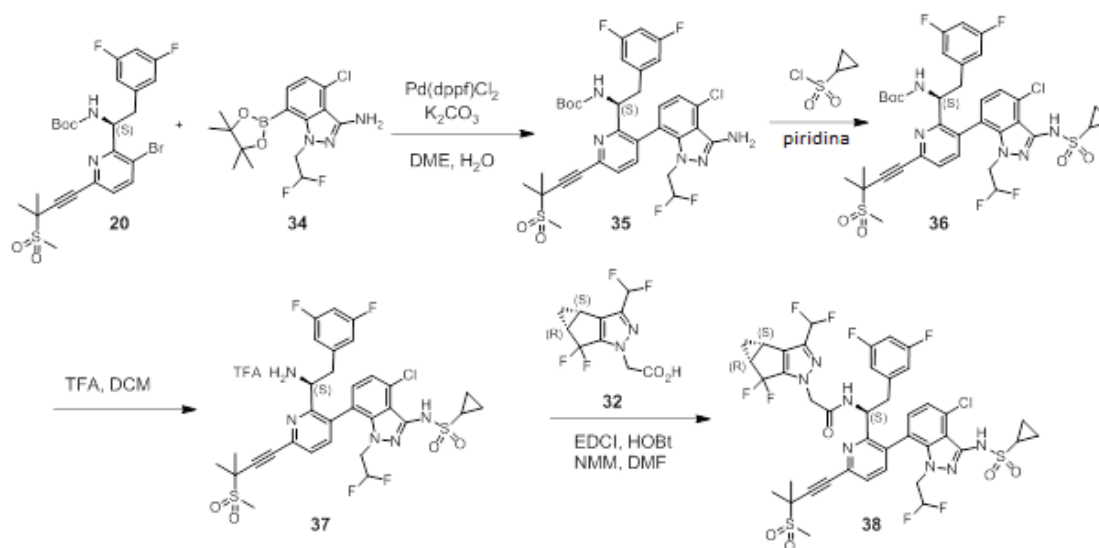
Síntesis de 4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina (**34**):

A un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 3000 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se colocó 7-bromo-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-amina (80 g, 257,63 mmol, 1,00 equiv), 1,4-dioxano (800 mL), N,N-dimetilformamida (800

mL), KOAc (76 g, 774,40 mmol, 3,00 equiv.), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaboran-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (197 g, 775,78 mmol, 3,00 equiv.) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (8 g, 11,40 mmol, 0,04 equiv.). La mezcla se agitó durante 4 h a 110°C, luego se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó mediante la adición de 5 l de agua/hielo, se extrajo con 2 x 2 l de acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con 1x1 l de H_2O , 1x1 l de salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) para proporcionar el compuesto del título. EM (m/z): 358 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz, ppm): δ 7,63-7,66 (1H, d), 7,00-7,03 (1H, d), 6,06-6,43 (1H, t), 5,46 (2H, 4,90 - 5,01 (2H, t), 1,34 (12H, s).

Ejemplo 8

Preparación de la Fórmula (IIb) (Compuesto 38)



Síntesis del (S)-(1-(3-(3-amino-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de *tert*-butilo (35):

Se cargaron en un tubo de microondas (S)-(1-(3-bromo-6-(3-metil-3-(metilsulfonyl)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de *tert*-butilo (300 mg, 0,53 mmol), 4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina (250 mg, 0,7 mmol), [1,1'-bis(difenilphosphino)ferroceno]dicloropaladio(II) (14 mg, 0,016 mmol), y carbonato de potasio (186 mg, 1,35 mmol) y se pusieron bajo argón. Se añadieron dimetoxietano (2,5 mL) y agua (0,3 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 130°C en un reactor de microondas (Biotage® Initiator +) durante 7 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y HCl 0,1 N. La capa acuosa se retiró y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título. EM (*m/z*) 708,20 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,91 - 7,50 (m), 7,28 - 6,89 (m), 6,88 - 6,65 (m), 6,56 (dd), 6,46 - 6,17 (m), 6,08 - 5,60 (m), 4,76 - 4,47 (m), 4,04 - 3,73 (m), 3,73 - 3,41 (m), 3,22 (s), 3,17 - 2,69 (m), 1,80 (s), 1,29 (d), 0,98 (d).

Síntesis del (S)-(1-(3-(4-cloro-3-(ciclopropanosulfonamido)-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonyl)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de *tert*-butilo (**36**):

Se disolvieron (S)-(1-(3-(3-amino-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonyl)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de *tert*-butilo (700 mg, 0,99 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (24 mg, 0,2 mmol) en piridina (2 mL) con agitación a temperatura ambiente. A esto se le adicionó cloruro de ciclopropano-1-sulfonylo (222 µL, 2,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C hasta que se completó la reacción. Se adicionó agua y se agitó durante 1 hora, y el precipitado resultante se recogió por filtración al vacío, luego se disolvió en cloruro de metileno, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar el compuesto del título. EM (*m/z*): 812,44 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,93 - 7,58 (m), 7,50 - 7,15 (m), 7,00 (dd), 6,82 - 6,51 (m), 6,47 - 6,29 (m), 6,18 - 5,65 (m), 4,77 - 4,43 (m), 4,31 - 4,08 (m), 3,99 - 3,63 (m), 3,22 (s), 3,18 - 2,71 (m), 1,80 (s), 1,28 (s), 1,20 - 0,76 (m).

Síntesis de (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-il)ciclopropanosulfonamida

(37):

A una solución de (S)-1-(3-(4-cloro-3-(ciclopropanosulfonamido)-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de *tert*-butilo (705 mg, 0.87 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) se adicionó ácido trifluoroacético (3 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y luego se vertió lentamente en una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título. EM (*m/z*): 712,34 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,93 - 7,58 (m), 7,50 - 7,15 (m), 7,00 (dd), 6,82 - 6,51 (m), 6,47 - 6,29 (m), 6,18 - 5,65 (m), 4,77 - 4,43 (m), 4,31 - 4,08 (m), 3,99 - 3,63 (m), 3,22 (d), 3,18 - 2,71 (m), 1,80 (d), 1,28 (s), 1,20 - 0,76 (m).

Síntesis de N-((S)-1-(3-(4-cloro-3-(ciclopropanosulfonamido)-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (38):

Se cargaron en un matraz de fondo redondo (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-il)ciclopropanosulfonamida (514 mg, 0,72 mmol), ácido 2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético (191 mg, 0,72 mmol), 1-hidroxybenzotriazol (49 mg, 0,36 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (180 mg, 0,94 mmol) y se disolvieron en DMF (10 mL). Se adicionó *n*-metilmorfolina (0,20 mL, 1,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se adicionó agua y se agitó durante 1 hora. El precipitado resultante se recogió por filtración al vacío, luego se disolvió en cloruro de metileno, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante RP-HPLC para producir el compuesto del título en forma de una sal de TFA. EM (*m/z*) 958,88

$[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,90 – 7,56 (m), 7,30 – 7,07 (m), 6,91 – 6,54 (m), 6,54 – 6,39 (m), 6,37 – 6,21 (m), 6,16 – 5,70 (m), 4,85 – 4,57 (m), 4,34 – 4,12 (m), 3,87 – 3,41 (m), 3,23 (s), 3,17 – 3,02 (m), 3,00 – 2,77 (m), 2,57 – 2,37 (m), 1,81 (s), 1,50 – 0,84 (m).

Ejemplos Biológicos

Ejemplo A

Prueba A: Ensayo antiviral con células MT4

Para el ensayo antiviral, se adicionaron 0,4 μL de concentración de prueba 189X del compuesto diluido en serie 3 veces en DMSO a 40 μL de medio de crecimiento celular (RPMI 1640, SFB al 10%, Penicilina-Estreptomicina al 1%, L-Glutamina al 1%, HEPES al 1%) en cada pozo de una placa de 384 pozos (10 concentraciones) en cuadruplicado.

Se infectaron alícuotas de 1mL de células MT4 durante 3 horas a 37°C con 25 μL de medio de crecimiento celular (infección simulada) o una dilución fresca de 1:250 de solución madre ABI de VIH-IIIb concentrado (0,004 m.o.i.). Las células infectadas y no infectadas se diluyeron en medio de crecimiento celular y se adicionó 35 μL (2000 células) a cada pozo de las placas de ensayo.

Las placas de ensayo se mantuvieron entonces en una incubadora de CO_2 al 5% humidificada a 37°C. Después de 5 días de incubación, se adicionaron 25 μL de reactivo CellTiter-Glo™ concentrado 2X (catálogo n° G7573, Promega Biosciences, Inc., Madison, WI) a cada pozo de la placa de ensayo. La lisis celular se llevó a cabo incubando a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se leyó la quimioluminiscencia utilizando un lector de placas Envision (PerkinElmer). Los valores de EC_{50} se calcularon como la concentración del compuesto que causó una disminución del 50% en la señal de luminiscencia, como una medida de la replicación del VIH-1.

Ejemplo B

Prueba B: Ensayo de citotoxicidad

La citotoxicidad del compuesto y los valores de CC_{50} correspondientes se determinaron utilizando el mismo protocolo que el descrito en el ensayo antiviral (Prueba A), excepto que se usaron células no infectadas.

El compuesto de la presente descripción demuestra actividad antiviral (Prueba A) como se muestra en la tabla siguiente en comparación con el Compuesto A y el Compuesto B.

Compuesto	EC₅₀ (nM)	CC₅₀ (nM)
Compuesto 24	0,185	30068
Compuesto 38	0,399	55218
Compuesto A	1,715	21839
Compuesto B	2,991	14491

Ejemplo C

Prueba C. Análisis farmacocinético después de la administración intravenosa a ratas Sprague-Dawley y perros Beagle y monos Cynomolgus

Artículo de prueba y formulación

La administración IV de los compuestos 24 y 38 se formuló en etanol al 5%, 20% de PG, 45% de PEG 300, 30% de agua a pH 2 (HCl 0,01 N) a 0,5 mg/mL. Las dosis de infusión intravenosa de los Compuesto A y Compuesto B se formularon en una solución estéril de etanol al 5%, PEG 400 al 45% y agua al 50% (pH 2,0) a 0,5 mg/mL. Todas las formulaciones IV estaban en solución.

Uso en animales

Cada grupo de ratas para dosificación IV consistió en 3 ratas SD macho. En la dosificación, los animales pesaban generalmente entre 0,317 y 0,355 kg. Los animales se pusieron en ayunas durante la noche antes de la administración de la dosis y hasta 4 horas después de la administración. Cada grupo de perros para dosificación IV consistió en 3 machos, perros beagle no tratados. En la dosificación, los animales pesaron ~ 10-12 kg. Los animales se

pusieron en ayunas durante la noche antes de la administración de la dosis y hasta 2 horas después de la administración.

Cada grupo de mono de cinomolgus (cino) para dosificación consistió en 3 monos cino machos, no tratados. En la dosificación, los animales pesaron ~ 3,2-4 kg. Los animales se pusieron en ayunas durante la noche antes de la administración de la dosis y hasta 2 horas después de la dosificación.

Dosificación

Para el grupo de infusión intravenosa, el compuesto de ensayo se administró por infusión intravenosa durante 30 minutos. La velocidad de infusión se ajustó de acuerdo con el peso corporal de cada animal para administrar una dosis de 1 mg/kg a 2 mL/kg.

Recolección de la muestra

Se tomaron muestras de sangre venosa en serie (aproximadamente 0,4 mL cada una para rata y 1,0 mL para perro) en puntos del tiempo especificados después de la dosificación de cada animal. Las muestras de sangre se recogieron en tubos VacutainerTM (Becton-Discinson Corp., New Jersey, EE.UU.) que contenían EDTA como anticoagulante y se pusieron inmediatamente en hielo húmedo hasta que se centrifugó el plasma. La centrifugación comenzó después de 1 hora de la recolección. Todas las muestras se colocaron en tubos de 96 pozos y se mantuvieron en hielo seco antes del almacenamiento a aproximadamente -70°C.

Determinación de las concentraciones del Compuesto de Fórmula (I) en plasma

Se usó un método LC/EM/EM para medir la concentración de los compuestos de prueba en el plasma.

Cálculos

Se realizó un análisis farmacocinético no compartimentado sobre los datos de concentración en plasma-tiempo. Un resumen de los parámetros farmacocinéticos se muestra en las tablas siguientes.

Ejemplo D

Prueba D. Estabilidad metabólica en cultivo de hepatocitos hepáticos humanos

Los compuestos de ensayo radiomarcados, en los que el tritio se introdujo en la estructura en lugar de uno o más hidrogenos, se prepararon de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

Los compuestos marcados radioactivamente se incubaron en hepatocitos agrupados y crioconservados a una concentración de sustrato de 0,25 μM y concentración de radiactividad de 10 uCi/mL. La concentración final de hepatocitos fue de 1 millón de células/mL. La mezcla de reacción de hepatocitos/compuesto se disolvió en una solución tampón InVitroGRO™ KHB (catálogo n° Z99074, BioreclamationIVT, Inc., Baltimore, MD) a pH 7,4. Las incubaciones se realizaron por duplicado. Se incluyeron un control libre de células y un control positivo en las incubaciones. Las incubaciones se llevaron a cabo con agitación suave en una incubadora a 37°C bajo una atmósfera húmeda de 95% de aire/5% de CO₂ (v/v). Se retiraron las alícuotas (100 mL) después de 0, 1, 3 y 6 horas y se adicionaron a 200 mL de solución de enfriamiento que comprendía TFA al 0,1% (v/v) en 5% de agua/95% de acetonitrilo (v/v). Las muestras se colocaron en un agitador durante 10 min, seguido de centrifugación a 3000 g durante 30 min. Las muestras del sobrenadante se analizaron en un analizador de centelleo Dionex HPLC/PerkinElmer Fluid como se describe a continuación.

Cromatografía líquida-Radiocromatografía

La cuantificación se realizó comparando los metabolitos radiomarcados y los picos padre medidos en un analizador de centelleo de flujo 625TR de Radiomatic acoplado a un sistema de cromatografía Dionex/cromolón. La columna era una Phenomenex Sinergi fusion RP (150 x 4,6 mm, 4 mm) mantenida a 32 grados Celsius. La fase móvil A consistió en 0,1% (v/v) de TFA en 99% de agua/1% de acetonitrilo (v/v). La fase móvil B consistió en 0,1% (v/v) de TFA en 5% de agua/95% de acetonitrilo (v/v). El caudal fue de 1 mL/min usando un volumen de inyección de muestra de 100 mL. El gradiente fue como se sigue: La fase móvil B se incrementó linealmente hasta 75% durante 47 min, se mantuvo a 75% durante 3 min, se cambió de nuevo a 2%, se mantuvo a 2% durante 10 min.

La estabilidad metabólica se determinó midiendo el cambio en la abundancia relativa de los metabolitos y el padre en el tiempo y calculando a partir de éste la tasa de desaparición del compuesto original. Los datos de estabilidad se utilizaron para calcular los valores predichos de aclaramiento hepático humana según métodos conocidos en la técnica. Los valores predichos de la depuración hepática humana se muestran en la siguiente tabla.

	Aclaramiento hepático humano predicho (L/h/kg)
Compuesto 24	0,01
Compuesto 38	0,02
Compuesto A	0,09
Compuesto B	0,04

Lo siguiente se puede deducir de los datos comparativos anteriores:

El compuesto 24 es más potente en un ensayo antiviral de VIH en relación con los compuestos A y B (aproximadamente 9 y aproximadamente 16 veces más potente, respectivamente). El compuesto 24 tiene una vida media terminal *in vivo* más larga en ratas con respecto a los compuestos A y B (aproximadamente 14 y aproximadamente 9 veces más, respectivamente). El compuesto 24 tiene un aclaramiento *in vivo* más bajo en ratas con respecto a los compuestos A y B (aproximadamente 10 y aproximadamente 8,6 veces más baja, respectivamente). El compuesto 24 tiene una vida media terminal *in vivo* más larga en perros con respecto a los compuestos A y B (aproximadamente 5 y aproximadamente 4 veces más, respectivamente). El compuesto 24 tiene un aclaramiento *in vivo* más bajo en perros con respecto a los compuestos A y B (aproximadamente 3 y aproximadamente 4 veces más baja, respectivamente). El compuesto 24 es más estable en hepatocitos humanos con un aclaramiento hepático predicho inferior con respecto a los compuestos A y B (aproximadamente 9 y aproximadamente 4 veces más estable, respectivamente).

Los datos anteriores demuestran que el compuesto 24, tiene una potencia antiviral mejorada y un perfil farmacocinético mejorado (que se demuestra por una vida media más larga en ratas y perros y un aclaramiento humano predicho inferior) cuando se compara con los compuestos A y B.

Adicionalmente, el compuesto 38 es más potente en un ensayo antiviral de VIH en relación con los compuestos A y B (aproximadamente 4 y aproximadamente 8 veces más potente, respectivamente). El compuesto 38 tiene una vida media terminal *in vivo* más larga en rata con respecto a los compuestos A y B (aproximadamente 9,5 y aproximadamente 6,3 veces más, respectivamente). El compuesto 38 tiene un aclaramiento *in vivo* más bajo en ratas en relación con los compuestos A y B (aproximadamente 6,3 y aproximadamente 5,4 veces menor, respectivamente). El Compuesto 38 tiene una separación *in vivo* y una vida media terminal similares en perros en comparación con los compuestos A y B. El compuesto 38 es más estable en hepatocitos humanos con un aclaramiento hepático predicho inferior con respecto a los compuestos A y B (aproximadamente 4,5 y aproximadamente 2 veces más estable, respectivamente).

Los datos anteriores demuestran que el compuesto 38 tiene una potencia antiviral mejorada y un perfil farmacocinético mejorado (que se demuestra por una vida media más larga en ratas y perros y un aclaramiento humano inferior previsto) cuando se compara con los compuestos A y B.

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 empleados, y tales variaciones esperadas o diferencias en los resultados se contemplan en concordancia con la práctica de la presente descripción.

Los Ejemplos descritos aquí describen la síntesis de los compuestos descritos en el presente documento, así como los intermediarios utilizados para preparar los compuestos. Debe entenderse que las etapas individuales descritas en el presente documento pueden combinarse. También se debe entender que se pueden combinar lotes separados de un compuesto y luego llevarlos a cabo en la siguiente etapa sintética.

Ejemplo de formulación

El compuesto 38 (aproximadamente 30 mg/kg) se formuló como una suspensión acuosa en poloxámero 338 al 2% en solución salina (aproximadamente 150 mg/mL). Esta formulación se administró luego como una sola inyección subcutánea (SC) a ratas y se determinó el perfil farmacocinético (PK, por sus siglas en inglés, *pharmacokinetic*). Como puede verse en la FIG. 3, el Compuesto 38 mantiene concentraciones plasmáticas muy por encima de paEC95 durante >10 semanas a partir de una única inyección SC. Estos datos demuestran que el Compuesto 38 presenta una farmacocinética de liberación prolongada.

Se preparó una suspensión de un compuesto de Fórmula Ib en 2% de poloxámero 188 en solución salina (200 mg/mL). La suspensión se administró a perros subcutáneamente a una dosis de 6 mg/kg y se determinó el perfil farmacocinético (PK). La FIG. 4 muestra un gráfico de la concentración en plasma del compuesto de Fórmula Ib en función del tiempo. Como muestran los datos en la FIG. 4, el compuesto de Fórmula Ib tiene concentraciones plasmáticas medibles al día 70 que demuestran la farmacocinética de liberación prolongada.

Se preparó una suspensión de un compuesto de Fórmula Ib en 2% de poloxámero 188 en solución salina (100 mg/mL). La suspensión se administró a perros subcutáneamente a una dosis de 6 mg/kg y se determinó el perfil farmacocinético (PK). La FIG. 5 muestra un gráfico de la concentración en plasma del compuesto de Fórmula Ib en función del tiempo. Como muestran los datos en la FIG. 5, el compuesto de Fórmula Ib tiene concentraciones plasmáticas medibles al día 70 que demuestran la farmacocinética de liberación prolongada.

Se preparó una suspensión de la sal sódica de un compuesto de Fórmula Ib en poloxámero 188 al 2% en solución salina (200 mg/mL). La suspensión se administró a perros subcutáneamente a una dosis de 6 mg/kg y se determinó el perfil farmacocinético (PK). La FIG. 6 muestra un gráfico de la concentración en plasma del compuesto de Fórmula Ib en función del tiempo. Como muestra la FIG. 6, el compuesto de Fórmula Ib tiene concentraciones plasmáticas medibles al día 70 que demuestran una farmacocinética de liberación prolongada.

Se preparó una solución de un compuesto de Fórmula Ib en NMP (100 mg/mL). La solución se administró a perros subcutáneamente a una dosis de 6 mg/kg y se determinó el perfil farmacocinético (PK). La FIG. 7 muestra un gráfico de la concentración en plasma del compuesto de Fórmula Ib en función del tiempo. Como muestran los datos en la FIG. 7, el compuesto de Fórmula Ib tiene concentraciones plasmáticas medibles al día 70 que demuestran una farmacocinética de liberación prolongada.

Se preparó una solución de un compuesto de Fórmula Ib en NMP (200 mg/mL). La solución se administró a perros subcutáneamente a una dosis de 6 mg/kg y se determinó el perfil farmacocinético (PK). La FIG. 8 muestra un gráfico de la concentración en plasma del compuesto de Fórmula Ib en función del tiempo. Como muestran los datos en la FIG. 8, el compuesto de Fórmula Ib tiene concentraciones plasmáticas medibles al día 70 que demuestran una farmacocinética de liberación prolongada.

Se preparó una solución de la sal sódica de un compuesto de Fórmula Ib en NMP (200 mg/mL). La solución se administró a perros subcutáneamente a una dosis de 6 mg/kg y se determinó el perfil farmacocinético (PK). La FIG. 9 muestra un gráfico de la concentración en plasma del compuesto de Fórmula Ib en función del tiempo. Como muestran los datos en la FIG. 9, el compuesto de Fórmula Ib tiene concentraciones plasmáticas medibles al día 70 que demuestran una farmacocinética de liberación prolongada.

Se preparó una formulación en solución de un compuesto de Fórmula Ib en 10% de etanol, 12% de agua y 78% de PEG 200 (200 mg/mL). La solución se administró a perros subcutáneamente a una dosis de 6 mg/kg y se determinó el perfil farmacocinético (PK). La FIG. 10 muestra un gráfico de la concentración en plasma del compuesto de Fórmula Ib en función del tiempo. Como muestran los datos en la FIG. 10, el compuesto de Fórmula Ib tiene concentraciones plasmáticas medibles al día 28 que demuestran la farmacocinética de liberación prolongada.

Se proporciona una formulación en solución que contiene 200 mg/mL de Fórmula Ib con 1,2 equivalentes molares de NaOH para formar una sal de sodio *in situ* en 10% de etanol, 12% de agua y 77% de PEG. Los sujetos fueron dosificados oralmente con 6 mg/kg de esta formulación. Se preparó una solución del compuesto de Fórmula Ib en 10% de etanol, 12% de

agua y 7% de PEG 200 (200 mg/mL) con 1,2 equivalentes molares de NaOH para formar sal de sodio *in situ*. La solución se administró a perros subcutáneamente a una dosis de 6 mg/kg y se determinó el perfil farmacocinético (PK). La FIG. 11 muestra un gráfico de la concentración en plasma del compuesto de Fórmula Ib en función del tiempo. Como muestran los datos en la FIG. 11, el compuesto de Fórmula Ib tiene concentraciones plasmáticas medibles al día 28 que demuestran la farmacocinética de liberación prolongada.

Se preparó una formulación en solución del compuesto de Fórmula Ib en 10% de etanol, 13% de agua y 77% de glicofurol (200 mg/mL) con 1,2 equivalentes molares de NaOH para formar sal de sodio *in situ*. La solución se administró a perros subcutáneamente a una dosis de 6 mg / kg y se determinó el perfil farmacocinético (PK). HIGO. La figura 12 muestra un gráfico de la concentración en plasma del compuesto de Fórmula Ib en función del tiempo. Como muestran los datos en la FIG. 12, el compuesto de Fórmula Ib tiene concentraciones plasmáticas medibles al día 28 que demuestran la farmacocinética de liberación prolongada.

Ejemplo de formulación oral

[00264] Se preparó una formulación oral que contenía un compuesto de Fórmula Ib en 10% de etanol, 20% de Vitamina E TPGS y 70% de MIGLYOL 812 en cápsulas de gelatina dura. Los perros recibieron por vía oral una dosis fija de 7,5 mg del compuesto de Fórmula Ib y se determinó el perfil farmacocinético (PK). La FIG. 13 muestra el cambio en la concentración de plasma en el tiempo para el compuesto de Fórmula Ib.

Todas las referencias, incluyendo publicaciones, las patentes y los documentos de patente se incorporan en el presente documento como referencia, como si se incorporaran individualmente por referencia. La presente descripción proporciona referencia a diversas realizaciones y técnicas. Sin embargo, debe entenderse que pueden realizarse muchas variaciones y modificaciones manteniéndose dentro del espíritu y alcance de la presente descripción.