

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 958 828**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 405/14** (2006.01)

**C07D 413/14** (2006.01)

**A61P 31/18** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.02.2019 PCT/US2019/017948**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.08.2019 WO19161017**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.02.2019 E 19707631 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.07.2023 EP 3752495**

54 Título: **Derivados de piridina y su uso para tratar una infección por VIH**

30 Prioridad:

**15.02.2018 US 201862630955 P**

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

**15.02.2024**

73 Titular/es:

**GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)**

**333 Lakeside Drive**

**Foster City, California 94404, US**

72 Inventor/es:

**BRIZGYS, GEDIMINAS;**

**CANALES, EDA;**

**CHOU, CHIENHUNG;**

**GRAUPE, MICHAEL;**

**SAITO, ROLAND D.;**

**SCHROEDER, SCOTT D.;**

**TSE, WINSTON C.;**

**WU, QIAOYIN;**

**ZHANG, JENNIFER R. y**

**LI, JIAYAO**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 958 828 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de piridina y su uso para tratar una infección por VIH

## 5 CAMPO

[0001] Esta solicitud se refiere a compuestos químicos que pueden inhibir el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), a composiciones y formulaciones que contienen dichos compuestos, ya métodos de uso y elaboración de dichos compuestos.

10

## ANTECEDENTES

[0002] Los virus de ARN de cadena sencilla positiva que comprenden la familia *Retroviridae* incluyen los de la subfamilia *Orthoretrovirinae* y los géneros *Alpharetrovirus*, *Betaretrovirus*, *Gamaretrovirus*, *Deltaretrovirus*, *Epsilonretrovirus*, *Lentivirus* y *Spumavirus* que causan muchas enfermedades humanas y animales. Entre los *Lentivirus*, la infección por VIH-1 en humanos conduce al agotamiento de las células T auxiliares y a la disfunción inmunitaria, lo que produce inmunodeficiencia y vulnerabilidad a las infecciones oportunistas. El tratamiento de infecciones por VIH-1 con terapias antirretrovirales altamente activas (HAART) ha demostrado ser efectivo para reducir la carga viral y retrasar significativamente la progresión de la enfermedad (Hammer, SM, et al.; JAMA 2008, 300: 555-570). Sin embargo, estos tratamientos podrían dar lugar a la aparición de cepas de VIH resistentes a las terapias actuales (Taiwo, B., International Journal of Infectious Diseases 2009, 13:552-559; Smith, RJ, et al., Science 2010, 327: 697-701). Por lo tanto, existe una necesidad apremiante de descubrir nuevos agentes antirretrovirales que sean activos contra las variantes emergentes del VIH resistentes a los medicamentos.

15

20

## 25 RESUMEN

[0003] En el presente documento se proporcionan compuestos y métodos para el tratamiento o la prevención de la infección por VIH (es decir, el virus de la inmunodeficiencia humana). El documento WO 2016/033243 describe compuestos, o sales de los mismos, y composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto, procesos e intermedios para preparar compuestos y métodos terapéuticos para tratar una infección viral por *Retroviridae*, incluida una infección causada por el virus del VIH.

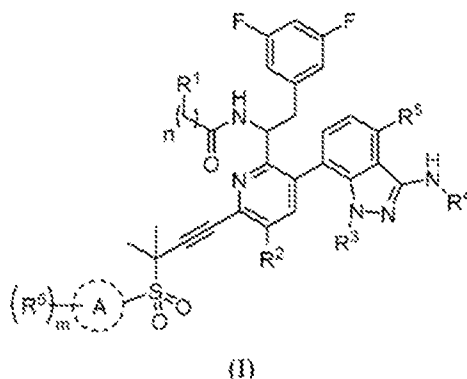
30

[0004] En algunas formas de realización, se describe en este documento un compuesto de Fórmula (I):

35

40

45



en el que

50

A es un carbociclo de 3-6 miembros;

n es 0, 1 o 2;

m es 0, 1 o 2;

R<sup>1</sup> es heteroarilo de 5-12 miembros o heterociclo de 5-12 miembros, en el que cualquier heteroarilo de 5-12 miembros o heterociclo de 5-12 miembros de R<sup>1</sup> no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z<sup>1</sup>, en el que los grupos Z<sup>1</sup> son iguales o diferentes;

55

cada Z<sup>1</sup> es independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), halógeno o -CN, en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) de Z<sup>1</sup> no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z<sup>1a</sup>, donde los grupos Z<sup>1a</sup> son iguales o diferentes;

cada Z<sup>1a</sup> es independientemente halógeno, carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -OH o -CN;

60

R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, -OH o -CN;

R<sup>3</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o heterociclo de 3-5 miembros, en el que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) no está sustituido o está sustituido con 1, 2, o 3 átomos de halógeno;

R<sup>4</sup> es hidrógeno, -S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, -S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)carbociclo, o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que cualquier -S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, -S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)carbociclo, o heteroarilo de 5-6 miembros de R<sup>4</sup> no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 grupos Z<sup>2</sup>, en los que los grupos Z<sup>2</sup> son iguales o diferentes;

65

$Z^2$  es alquilo ( $C_1-C_6$ ) o carbociclo ( $C_3-C_6$ ), en el que cualquier alquilo ( $C_1-C_6$ ) o carbociclo ( $C_3-C_6$ ) no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $Z^{2a}$ , donde los grupos  $Z^{2a}$  son iguales o diferentes;

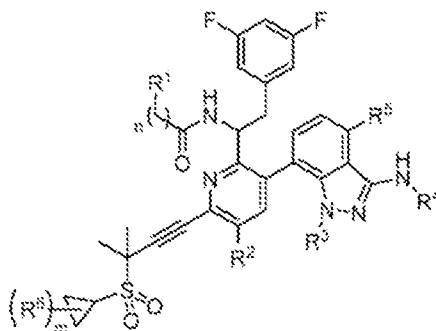
$Z^{2a}$  es hidroxilo o halógeno;

$R^5$  es hidrógeno o halógeno;

y  $R^6$  es alquilo ( $C_1-C_3$ ),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**[0005]** En algunas formas de realización, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



(Ia)

en la que:

$n$  es 0, 1 o 2;

$m$  es 0 o 1;

$R^1$  es heteroarilo de 5-9 miembros o heterociclo de 5-9 miembros, donde cualquier heteroarilo de 5-9 miembros o heterociclo de 5-9 miembros de  $R^1$  no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos  $Z^1$ , donde los grupos  $Z^1$  son iguales o diferentes;

cada  $Z^1$  es independientemente alquilo ( $C_1-C_6$ ), carbociclo ( $C_3-C_7$ ) o halógeno, en el que cualquier alquilo ( $C_1-C_6$ ) o carbociclo ( $C_3-C_7$ ) de  $Z^1$  no está sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos  $Z^{1a}$ , donde los grupos  $Z^{1a}$  son iguales o diferentes;

cada  $Z^{1a}$  es independientemente halógeno o carbociclo ( $C_3-C_7$ );

$R^2$  es hidrógeno o yoduro;

$R^3$  es alquilo ( $C_1-C_2$ ) o heterociclo de 3-5 miembros, en el que el alquilo ( $C_1-C_2$ ) no está sustituido o está sustituido con 2 o 3 átomos de halógeno;

$R^4$  es hidrógeno,  $-S(O)_2$ -alquilo ( $C_1-C_2$ ),  $-S(O)_2$ -ciclopropilo o heteroarilo de 5 miembros, en el que cualquier  $-S(O)_2$ -alquilo,  $-S(O)_2$ -ciclopropilo o heteroarilo de 5 miembros de  $R^4$  no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $Z^2$ , en los que los grupos  $Z^2$  son iguales o diferentes;

$Z^2$  es alquilo ( $C_1-C_3$ ) o ciclopropilo, en el que cualquier alquilo ( $C_1-C_3$ ) o ciclopropilo no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $Z^{2a}$ , en el que los grupos  $Z^{2a}$  son iguales o diferentes;

$Z^{2a}$  es hidroxilo o flúor;

$R^5$  es hidrógeno, cloro o flúor; y

$R^6$  es alquilo ( $C_1-C_3$ ).

**[0006]** En algunas formas de realización, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

$n$  es 0, 1 o 2;

$n$  es 0, 1 o 2;

$m$  es 0 o 1;

$R^1$  es heteroarilo de 5-9 miembros que no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos  $Z^1$ , en el que los grupos  $Z^1$  son iguales o diferentes;

cada  $Z^1$  es independientemente alquilo ( $C_1-C_6$ ), carbociclo ( $C_3-C_7$ ) o halógeno, en el que cualquier alquilo ( $C_1-C_6$ ) o carbociclo ( $C_3-C_7$ ) de  $Z^1$  no está sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos  $Z^{1a}$ , donde los grupos  $Z^{1a}$  son iguales o diferentes;

cada  $Z^{1a}$  es independientemente halógeno o carbociclo ( $C_3-C_7$ );

$R^2$  es hidrógeno o yoduro;

$R^3$  es alquilo ( $C_1-C_2$ ) o heterociclo de 3-5 miembros, en el que el alquilo ( $C_1-C_2$ ) no está sustituido o está sustituido con 2 o 3 átomos de flúor;

$R^4$  es hidrógeno,  $-S(O)_2$ -alquilo ( $C_1-C_2$ ),  $-S(O)_2$ -ciclopropilo, o heteroarilo de 5 miembros, en el que cualquier  $-S(O)_2$ -alquilo,  $-S(O)_2$ -ciclopropilo o heteroarilo de 5 miembros de  $R^4$  no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $Z^2$ , en los que los grupos  $Z^2$  son iguales o diferentes;

$Z^2$  es alquilo ( $C_1-C_3$ ) o ciclopropilo, en el que cualquier alquilo ( $C_1-C_3$ ) o ciclopropilo no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $Z^{2a}$ , en el que los grupos  $Z^{2a}$  son iguales o diferentes;

Z<sup>2a</sup> es hidroxilo o flúor;  
 R<sup>5</sup> es hidrógeno, cloro o flúor; y  
 R<sup>6</sup> es metilo.

5 **[0007]** En algunas formas de realización, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

n es 0, 1 o 2;

m es 0 o 1;

10 R<sup>1</sup> es heteroarilo de 5-9 miembros que no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z<sup>1</sup>, en el que los grupos Z<sup>1</sup> son iguales o diferentes;

cada Z<sup>1</sup> es independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) o halógeno, en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) de Z<sup>1</sup> no está sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z<sup>1a</sup>, donde los grupos Z<sup>1a</sup> son iguales o diferentes;

15 cada Z<sup>1a</sup> es independientemente halógeno o carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>);

R<sup>2</sup> es hidrógeno;

R<sup>3</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) o heterociclo de 4 miembros, en el que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) no está sustituido o está sustituido con 2 o 3 átomos de flúor;

20 R<sup>4</sup> es -S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alquilo, -S(O)<sub>2</sub>-ciclopropilo, o heteroarilo de 5 miembros, en el que cualquier -S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alquilo, -S(O)<sub>2</sub>-ciclopropilo o heteroarilo de 5 miembros de R<sup>4</sup> no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 grupos Z<sup>2</sup>, en los que los grupos Z<sup>2</sup> son iguales o diferentes;

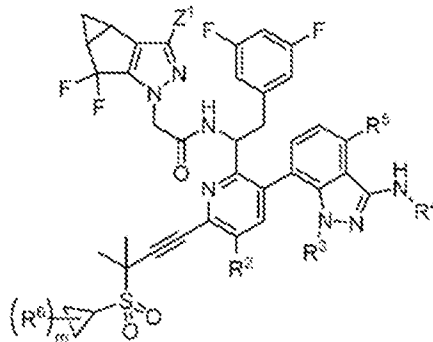
Z<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o ciclopropilo, en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o ciclopropilo no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 grupos Z<sup>2a</sup>, en el que los grupos Z<sup>2a</sup> son iguales o diferentes;

Z<sup>2a</sup> es hidroxilo o flúor;

25 R<sup>5</sup> es hidrógeno, cloro o flúor; y

R<sup>6</sup> es metilo.

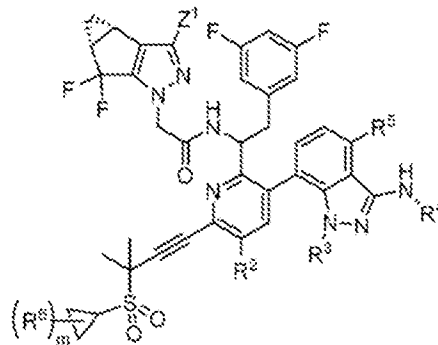
**[0008]** En algunas formas de realización, se describe en este documento un compuesto de Fórmula (Ib):



(Ib)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

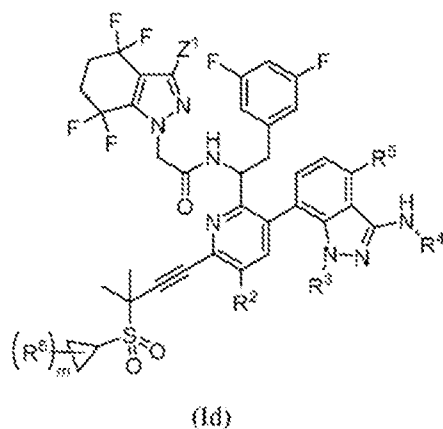
45 **[0009]** En algunas formas de realización, se describe en este documento un compuesto de Fórmula (Ic):



(Ic)

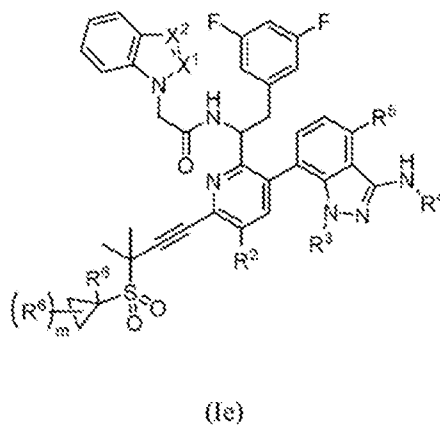
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65 **[0010]** En algunas formas de realización, se describe en este documento un compuesto de Fórmula (Id):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

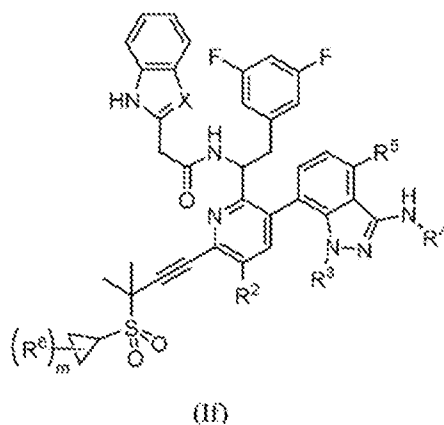
20 **[0011]** En algunas formas de realización, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie):



en la que

40 cada X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son independientemente N o CH;  
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

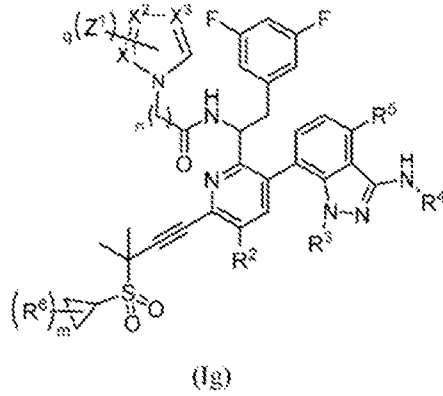
**[0012]** En algunas formas de realización, se describe en este documento un compuesto de Fórmula (If):



60 en la que

X es N o CH;  
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

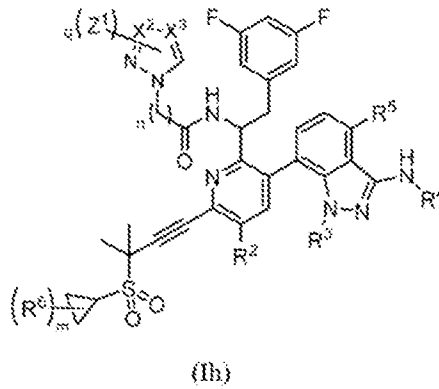
**[0013]** En algunas formas de realización, se describe en este documento un compuesto de Fórmula (Ig):



en el que

q es 0, 1, 2 o 3;  
 cada X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son independientemente N o CH; o  
 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

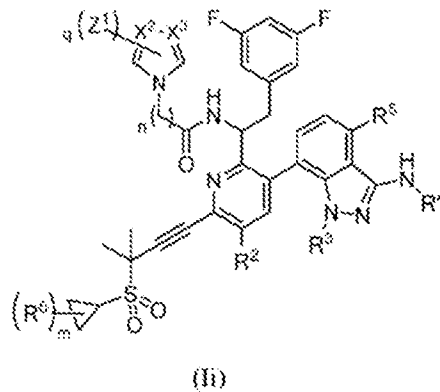
[0014] En algunas formas de realización, se describe en este documento un compuesto de Fórmula (Ih):



en el que

q es 0, 1, 2 o 3;  
 cada X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son independientemente N o CH;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

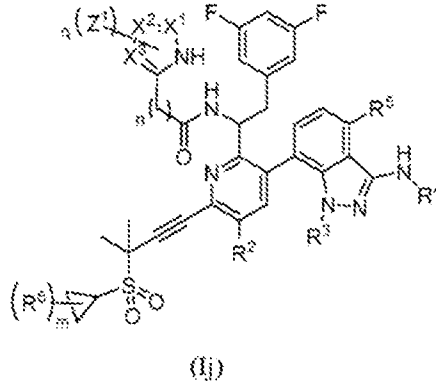
[0015] En algunas formas de realización, se describe en este documento un compuesto de Fórmula (Ii):



en el que

q es 0, 1, 2 o 3;  
 cada X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son independientemente N o CH;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

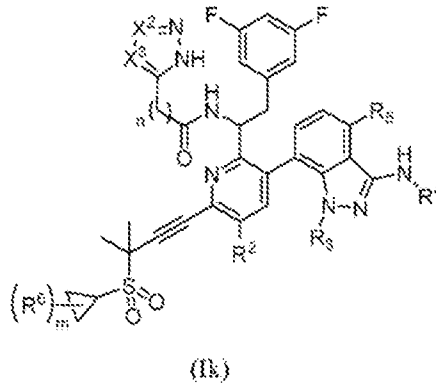
[0016] En algunas formas de realización, se describe en este documento un compuesto de Fórmula (Ij):



en el que

q es 0, 1, 2 o 3;  
 cada X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son independientemente N o CH;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0017] En algunas formas de realización, se describe en este documento un compuesto de Fórmula (Ik):



en la que

cada X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son independientemente N o CH;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0018] En algunas formas de realización, en el presente documento se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en el presente documento o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Otra forma de realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se describe en el presente documento, que incluye un compuesto de cualquiera de las fórmulas I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij e Ik, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0019] En algunas formas de realización, en el presente documento se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I (p. ej., un compuesto de cualquiera de las fórmulas I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij e Ik) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y un agente terapéutico adicional, en el que el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la proteasa del VIH, un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido o no nucleótido del VIH, un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido o nucleótido del VIH, un inhibidor de la integrasa del VIH, un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido o no del VIH, inhibidor de la integrasa del sitio catalítico (o alostérico), un inhibidor de la entrada del VIH, un inhibidor de la maduración del VIH, un agente reversor de la latencia, un compuesto que se dirige a la cápside del VIH, una terapia inmunológica, un inhibidor de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), un inhibidor del VIH anticuerpo, un anticuerpo biespecífico y/o una proteína terapéutica "similar a un anticuerpo", un inhibidor de la proteína de matriz p17 del VIH, un antagonista de IL-13, un modulador de peptidil-prolil cis-trans isomerasa A, un inhibidor de la proteína disulfuro isomerasa, un receptor del complemento C5a antagonista, un inhibidor de la ADN metiltransferasa, un modulador del gen Vif del VIH, un antagonista de la dimerización de Vif, un inhibidor del factor de infectividad viral del VIH-1, un inhibidor de la proteína TAT, un modulador Nef del VIH-1, un modulador de la tirosina cinasa Hck, un inhibidor de la cinasa-3 de linaje mixto (MLK-3), un inhibidor del empalme del VIH-1, un inhibidor de la proteína Rev, un antagonista de la integrina, un inhibidor de la nucleoproteína, un modulador del factor de empalme, un dominio

COMM que contiene un modulador de la proteína 1, un inhibidor de la ribonucleasa H del VIH, un modulador de retrociclina, un inhibidor de CDK-9, un inhibidor no integrina 1 que captura ICAM-3 dendrítica, un inhibidor de la proteína GAG del VIH, un inhibidor de la proteína POL del VIH, un factor del complemento modulador H, un inhibidor de la ubiquitina ligasa, un inhibidor de la desoxicitidina quinasa, un inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina, un estimulador de la proproteína convertasa PC9, un inhibidor de la ARN helicasa DDX3X dependiente de ATP, un inhibidor del complejo cebador de la transcriptasa inversa, un inhibidor de la G6PD y la NADH-oxidasa, un inhibidor farmacocinético potenciador, una terapia génica del VIH, una vacuna contra el VIH y combinaciones de los mismos.

**[0020]** En algunas formas de realización, en el presente documento se proporciona un compuesto para usar en un método para tratar una infección viral por *Retroviridae* (p. ej., una infección viral por VIH) en un mamífero (p. ej., un ser humano), que comprende administrar un compuesto de fórmula I o un compuesto farmacéuticamente aceptable. sal del mismo, al mamífero. Otra forma de realización proporciona un compuesto para usar en un método para tratar una infección viral por *Retroviridae* (p. ej., una infección viral por VIH) en un mamífero (p. ej., un ser humano), que comprende administrar un compuesto como se detalla en el presente documento, que incluye un compuesto de cualquiera de las fórmulas I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij e Ik, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para el mamífero. Otra forma de realización proporciona un compuesto para usar en un método para tratar una infección por VIH en un paciente que lo necesita que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se detalla aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**[0021]** En algunas formas de realización, en el presente documento se proporciona un compuesto para usar en un método para inhibir la proliferación del virus del VIH, tratar el SIDA o retrasar la aparición de los síntomas del SIDA o ARC en un mamífero (p. ej., un ser humano), que comprende administrar un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, al mamífero. Otra forma de realización proporciona un compuesto para usar en un método para inhibir la proliferación del virus del VIH, tratar el SIDA o retrasar la aparición de los síntomas del SIDA o ARC en un mamífero (p. ej., un ser humano), que comprende administrar un compuesto como se detalla en el presente documento, que incluye un compuesto de cualquiera de las fórmulas I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij e Ik, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el mamífero.

**[0022]** En algunas formas de realización, se proporciona en este documento un compuesto para usar en un método para tratar una infección por VIH en un mamífero (p. ej., un ser humano), que comprende administrar un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al mamífero. Otra forma de realización proporciona un compuesto para usar en un método para tratar una infección por VIH en un mamífero (p. ej., un ser humano), que comprende administrar un compuesto como se detalla en el presente documento, incluido un compuesto de cualquiera de las fórmulas I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij e Ik, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, al mamífero.

**[0023]** En algunas formas de realización, en el presente documento se proporciona un compuesto para usar en un método para tratar una infección por VIH en un mamífero (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, inhibidores de la polimerización de la cápside y otros fármacos para tratar el VIH y combinaciones de los mismos. Otra forma de realización proporciona un compuesto para usar en un método para tratar una infección por VIH en un mamífero (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las fórmulas I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij e Ik, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, inhibidores de la polimerización de la cápside y otros fármacos para tratar el VIH, y combinaciones de los mismos. Otra forma de realización proporciona un compuesto para usar en un método para tratar una infección por VIH en un paciente que lo necesita que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se describe en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente terapéutico adicional, en el que el agente terapéutico adicional es un compuesto inhibidor de la proteasa del VIH, un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido del VIH, un inhibidor de la transcriptasa inversa del nucleósido del VIH, un inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH, un inhibidor de la transcriptasa inversa del nucleótido del VIH, un inhibidor de la integrasa del VIH, un inhibidor de gp41, un inhibidor de CXCR4, un inhibidor de gp120, un inhibidor de CCR5, un inhibidor de la polimerización de la cápside o un inhibidor del sitio de la integrasa del VIH del sitio no catalítico y combinaciones de los mismos.

**[0024]** En algunas formas de realización, en el presente documento se proporciona un compuesto para usar en un método para tratar una infección por VIH en un mamífero (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional, en el

que el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la proteasa del VIH, un inhibidor no nucleósido o no nucleótido de la transcriptasa inversa del VIH, un inhibidor nucleósido o nucleótido del VIH de transcriptasa inversa, un inhibidor de la integrasa del VIH, un inhibidor de la integrasa del sitio no catalítico del VIH, un inhibidor de la entrada del VIH, un inhibidor de la maduración del VIH, un agente de reversión de la latencia, un compuesto que se dirige a la cápside del VIH, una terapia inmunológica, un inhibidor de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), un anticuerpo contra el VIH, un anticuerpo biespecífico, una proteína terapéutica similar a un anticuerpo, un inhibidor de la proteína de matriz p17 del VIH, un antagonista de IL-13, un modulador de peptidil-prolil cis-trans isomerasa A, un inhibidor de la proteína disulfuro isomerasa, un antagonista del receptor del complemento C5a, un inhibidor de la ADN metiltransferasa, un modulador del gen Vif del VIH, un antagonista de la dimerización de Vif, un inhibidor del factor de infectividad viral del VIH-1, un inhibidor de la proteína TAT, un modulador Nef del VIH-1, un modulador de la tirosina quinasa Hck, un inhibidor de la quinasa-3 de linaje mixto (MLK-3), un inhibidor del corte y empalme del VIH-1, un inhibidor de proteína Rev, un antagonista de integrina, un inhibidor de nucleoproteína, un modulador del factor de empalme, un dominio COMM que contiene un modulador de proteína 1, un inhibidor de la ribonucleasa H del VIH, un modulador de retrociclina, un inhibidor de CDK-9, un inhibidor dendrítico ICAM-3 que no integrina 1, un inhibidor de la proteína GAG del VIH, un inhibidor de la proteína POL del VIH, un modulador del factor H del complemento, un inhibidor de la ubiquitina ligasa, un inhibidor de la desoxicitidina quinasa, un inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina, un estimulador de la proproteína convertasa PC9, un inhibidor de la ARN helicasa DDX3X dependiente de ATP, un inhibidor inverso inhibidor del complejo cebador de transcriptasa, un inhibidor de G6PD y NADH-oxidasa, un potenciador farmacocinético, una terapia génica contra el VIH o una vacuna contra el VIH. Otra forma de realización proporciona un compuesto para usar en un método para tratar una infección por VIH en un mamífero (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las fórmulas I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij e Ik, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional, en el que el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la proteasa del VIH, un inhibidor no nucleósido o no nucleótido de la transcriptasa inversa del VIH, un inhibidor nucleósido o nucleótido de la transcriptasa inversa del VIH, un inhibidor de la integrasa del VIH, un inhibidor de la integrasa del sitio no catalítico del VIH, un inhibidor de la entrada del VIH, un inhibidor de la maduración del VIH, un inhibidor de la latencia agente de inversión, un compuesto que se dirige a la cápside del VIH, una terapia inmunológica, un inhibidor de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), un anticuerpo contra el VIH, un anticuerpo biespecífico, una proteína terapéutica similar a un anticuerpo, un inhibidor de la proteína de la matriz p17 del VIH, un antagonista de IL-13, modulador de peptidil-prolil cis-trans isomerasa A, inhibidor de proteína disulfuro isomerasa, antagonista del receptor C5a del complemento, inhibidor de ADN metiltransferasa, modulador del gen Vif del VIH, antagonista de la dimerización de Vif, infectividad viral del VIH-1 inhibidor del factor, un inhibidor de la proteína TAT, un modulador Nef del VIH-1, un modulador de la tirosina quinasa Hck, un inhibidor de la quinasa-3 de linaje mixto (MLK-3), un inhibidor del corte y empalme del VIH-1, un inhibidor de la proteína Rev, un antagonista de la integrina, un inhibidor de nucleoproteína, un modulador del factor de empalme, un dominio COMM que contiene un modulador de la proteína 1, un inhibidor de la ribonucleasa H del VIH, un modulador de retrociclina, un inhibidor de CDK-9, un inhibidor de la ICAM-3 dendrítica que no se agarra a la integrina 1, un inhibidor de la proteína GAG del VIH, un Inhibidor de la proteína POL del VIH, un modulador del factor H del complemento, un inhibidor de la ubiquitina ligasa, un inhibidor de la desoxicitidina quinasa, un inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina, un estimulador de la proproteína convertasa PC9, un inhibidor de la ARN helicasa DDX3X dependiente de ATP, un inhibidor del complejo cebador de la transcriptasa inversa, un G6PD e inhibidor de la NADH-oxidasa, un potenciador farmacocinético, una terapia génica contra el VIH o una vacuna contra el VIH. Otra forma de realización proporciona un compuesto para usar en un método para tratar una infección por VIH en un paciente que lo necesita que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se describe en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente terapéutico adicional, en la que el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la proteasa del VIH, un inhibidor no nucleósido o no nucleótido de la transcriptasa inversa del VIH, un inhibidor nucleósido o nucleótido de la transcriptasa inversa del VIH, un inhibidor de la integrasa del VIH, un inhibidor no catalítico del VIH inhibidor de la integrasa del sitio, un inhibidor de la entrada del VIH, un inhibidor de la maduración del VIH, un agente de reversión de la latencia, un compuesto que se dirige a la cápside del VIH, una terapia inmunológica, un inhibidor de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), un anticuerpo contra el VIH, un anticuerpo biespecífico, una proteína terapéutica similar a un anticuerpo, un inhibidor de la proteína de matriz p 17 del VIH, un antagonista de IL-13, un modulador de peptidil-prolil cis-trans isomerasa A, un inhibidor de la proteína disulfuro isomerasa, un antagonista del receptor del complemento C5a, un inhibidor de la ADN metiltransferasa, un modulador del gen Vif del VIH, un antagonista de la dimerización de Vif, un inhibidor del factor de infectividad viral del VIH-1, un inhibidor de la proteína TAT, un modulador de Nef del VIH-1, un modulador de la tirosina quinasa Hck, un inhibidor de la quinasa-3 de linaje mixto (MLK-3), un inhibidor de empalme del VIH-1, un inhibidor de la proteína Rev, un antagonista de la integrina, un inhibidor de la nucleoproteína, un modulador del factor de empalme, un modulador de la proteína 1 que contiene el dominio COMM, un inhibidor de la ribonucleasa H del VIH, un modulador de retrociclina, un inhibidor de CDK-9, un inhibidor de la ICAM-3 dendrítica no integrina 1, un inhibidor de la proteína GAG del VIH, un inhibidor de la proteína POL del VIH, un modulador del factor H del complemento, un inhibidor de la ubiquitina ligasa, un inhibidor de la desoxicitidina quinasa, un inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina, un estimulador de la proproteína convertasa PC9, un inhibidor de la ARN helicasa DDX3X dependiente de ATP, un inhibidor del complejo cebador de la transcriptasa inversa, un inhibidor de la G6PD y la NADH-oxidasa, un potenciador farmacocinético, una terapia génica contra el VIH o una vacuna contra el VIH.

**[0025]** En algunas formas de realización, en el presente documento se proporciona un compuesto para usar en un método para tratar una infección por VIH en un mamífero (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, inhibidores de la polimerización de la cápside e inhibidores de la integrasa del VIH en sitios no catalíticos, y combinaciones de los mismos. Otra forma de realización proporciona un compuesto para usar en un método para tratar una infección por VIH en un mamífero (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se detalla en el presente documento, que incluye un compuesto de cualquiera de fórmulas I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij e Ik, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre los grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos del VIH de transcriptasa, inhibidores nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, inhibidores de la polimerización de la cápside e inhibidores de la integrasa del VIH en sitios no catalíticos, y combinaciones de los mismos.

**[0026]** En algunas formas de realización, en el presente documento se proporciona un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en terapia médica (p. ej., para uso en el tratamiento de una infección viral por Retroviridae (p. ej., una infección viral por VIH) o la proliferación del VIH). virus o SIDA o retrasar la aparición de síntomas de SIDA o ARC en un mamífero (p. ej., un ser humano)). Otra forma de realización proporciona un compuesto como se detalla en el presente documento, que incluye un compuesto de cualquiera de las fórmulas I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij e Ik, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia médica (p. ej., para usar en el tratamiento de una infección viral por *Retroviridae* (p. ej., una infección viral por VIH) o la proliferación del virus del VIH o el SIDA o retrasar la aparición de los síntomas del SIDA o ARC en un mamífero (p. ej., un ser humano)).

**[0027]** En algunas formas de realización, en el presente documento se proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento profiláctico (p. ej., prevención) o terapéutico de la proliferación de un virus Retroviridae, un virus VIH o SIDA o para uso en el tratamiento terapéutico de retrasar la aparición de síntomas de SIDA o ARC. Otra forma de realización proporciona un compuesto como se detalla en el presente documento, que incluye un compuesto de cualquiera de las fórmulas I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij e Ik, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento profiláctico (por ejemplo, prevención) o terapéutico de la proliferación de un virus *Retroviridae*, un virus VIH o SIDA o para uso en el tratamiento terapéutico para retrasar la aparición de síntomas de SIDA o ARC.

**[0028]** En algunas formas de realización, se proporciona en este documento un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento profiláctico (p. ej., prevención) o terapéutico de una infección por el virus Retroviridae (p. ej., una infección por el virus VIH). Otra forma de realización proporciona un compuesto como se detalla en el presente documento, que incluye un compuesto de cualquiera de las fórmulas I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij e Ik, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento profiláctico (p. ej., prevención) o terapéutico de una infección por el virus *Retroviridae* (p. ej., una infección por el virus VIH).

**[0029]** En algunas formas de realización, en el presente documento se proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en la prevención de una infección por el virus *Retroviridae* (p. ej., una infección por el virus VIH). Otra forma de realización proporciona un compuesto como se detalla en el presente documento, que incluye un compuesto de cualquiera de las fórmulas I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij e Ik, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la prevención de una infección por el virus *Retroviridae* (p. ej., una infección por el virus VIH).

**[0030]** En algunas formas de realización, en el presente documento se proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para una infección por el virus Retroviridae (por ejemplo, una infección por el virus del VIH) en un mamífero (por ejemplo, un ser humano). Otra forma de realización proporciona un compuesto como se detalla en el presente documento, que incluye un compuesto de cualquiera de las fórmulas I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij e Ik, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para una infección por el virus *Retroviridae* (p. ej., una infección por el virus del VIH) en un mamífero (p. ej., un ser humano).

**[0031]** En algunas formas de realización, en el presente documento se proporcionan procesos e intermedios que son útiles para preparar compuestos de fórmula I o sales de los mismos. Otra forma de realización proporciona procesos e intermedios descritos en el presente documento que son útiles para preparar compuestos de cualquiera de las fórmulas I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij e Ik, o sus sales.

**[0032]** Otras formas de realización, objetos, características y ventajas se expondrán en la descripción detallada de las formas de realización que sigue, y en parte serán evidentes a partir de la descripción, o pueden aprenderse mediante la práctica, de la invención reivindicada. Estos objetos y ventajas se realizarán y alcanzarán mediante los procesos y composiciones particularmente señalados en la descripción escrita y las reivindicaciones de este documento. El Resumen anterior se ha realizado con el entendimiento de que se debe considerar como una sinopsis breve y general de algunas

de las formas de realización divulgadas en este documento, se proporciona únicamente para beneficio y conveniencia del lector, y no pretende limitar de ninguna manera el alcance de las reivindicaciones.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA

5

**[0033]** La siguiente descripción se realiza con el entendimiento de que la presente descripción debe considerarse como un ejemplo del objeto reivindicado y no pretende limitar las reivindicaciones adjuntas a las formas de realización específicas ilustradas. Los encabezados utilizados a lo largo de esta divulgación se proporcionan únicamente por conveniencia y no deben interpretarse como una limitación de las reivindicaciones de ninguna manera. Las formas de realización ilustradas bajo cualquier encabezamiento pueden combinarse con formas de realización ilustradas bajo cualquier otro encabezamiento.

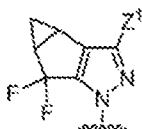
10

### I. Definiciones

15

**[0034]** A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la materia. Un guión al principio o al final de un grupo químico es una cuestión de conveniencia; los grupos químicos se pueden representar con o sin uno o más guiones sin perder su significado ordinario. Una línea ondulada dibujada a través de una línea en una estructura indica un punto de unión de un grupo, por ejemplo,

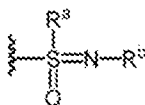
20



25

**[0035]** Una línea discontinua indica un enlace opcional. Un guión al principio o al final de un grupo químico es una cuestión de conveniencia; los grupos químicos se pueden representar con o sin uno o más guiones sin perder su significado ordinario. Cuando se usa, un guión indica el punto de unión, por ejemplo,  $-S(O)(R^a)=NR^b$  indica la siguiente estructura con punto de unión en la S:

30



35

**[0036]** Un prefijo como "C<sub>u-v</sub>", "(C<sub>u-v</sub>)" o (C<sub>u</sub>-C<sub>v</sub>) indica que el siguiente grupo tiene de u a v átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C<sub>1-6</sub>", "alquilo (C<sub>1-6</sub>)" y "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" indican que el grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

40

**[0037]** A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos y frases, tal como se utilizan en este documento, tienen los siguientes significados:

45

**[0038]** Cuando se utilizan nombres comerciales en este documento, los solicitantes tienen la intención de incluir de forma independiente el producto de nombre comercial y los ingredientes farmacéuticos activos del producto de nombre comercial.

45

**[0039]** "Alquilo" es un hidrocarburo saturado lineal o ramificado. Por ejemplo, un grupo alquilo puede tener de 1 a 8 átomos de carbono (es decir, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) alquilo) o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo) o de 1 a 4 átomos de carbono (es decir, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alquilo). Los ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen, entre otros, metilo (Me, -CH<sub>3</sub>), etilo (Et, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1-pentilo (n-pentilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-pentilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-pentilo (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-2-butilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-metil-2-butilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-metil-1-butilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-1-butilo (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-hexilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-hexilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-hexilo (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-metil-2-pentilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-metil-3-pentilo (-C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) y octilo (-CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>.

50

60

**[0040]** "Alqueno" es un hidrocarburo lineal o ramificado con al menos un doble enlace *sp*<sup>2</sup> carbono-carbono. Por ejemplo, un grupo alqueno puede tener de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), o de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>). Los ejemplos de grupos alqueno adecuados incluyen, entre otros, etileno o vinilo (-CH=CH<sub>2</sub>), alilo (-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>) y 5-hexeno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>).

65

**[0041]** "Alquino" es un hidrocarburo lineal o ramificado con al menos un triple enlace *sp* carbono-carbono. Por ejemplo, un grupo alquino puede tener de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) o de 2 a 6 átomos de carbono (es

decir, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>). Los ejemplos de grupos alquinilo adecuados incluyen, pero no se limitan a acetilénico (-C≡CH), propargilo (-CH<sub>2</sub>C≡CH) y similares.

**[0042]** El término "halo" o "halógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

**[0043]** El término "haloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un alquilo como se define en el presente documento, en el que uno o más átomos de hidrógeno del alquilo están reemplazados cada uno independientemente por un sustituyente halo. Por ejemplo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) es un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) han sido reemplazados por un sustituyente halo. Los ejemplos de haloalquilos incluyen, entre otros, fluorometilo, fluoroclorometilo, difluorometilo, difluoroclorometilo, trifluorometilo, 1,1,1, trifluoroetilo y pentafluoroetilo.

**[0044]** El término "heteroalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un alquilo como se define en el presente documento, en el que uno o más de los átomos de carbono del alquilo se reemplazan por un O, S o NR (o si el átomo de carbono que se reemplaza es un carbono terminal con un OH, SH o N(R)<sub>2</sub> donde cada R es independientemente H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)). Por ejemplo, heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) incluye un heteroalquilo de uno a ocho carbonos y uno o más heteroátomos (por ejemplo, O, S, NR, OH, SH o N(R)<sub>2</sub>). Así, por ejemplo, un heteroalquilo C<sub>1</sub> abarca, por ejemplo, -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>. Los ejemplos de heteroalquilos incluyen, entre otros, metoximetilo, etoximetilo, metoxi, 2-hidroxi etilo y N,N'-dimetilpropilamina.

**[0045]** El término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un solo anillo aromático completamente carbonado o un sistema de anillo condensado múltiple completamente carbonado en el que al menos uno de los anillos es aromático. Por ejemplo, en ciertas formas de realización, un grupo arilo tiene de 6 a 20 átomos de carbono, de 6 a 14 átomos de carbono o de 6 a 12 átomos de carbono. Arilo incluye un radical fenilo. Arilo también incluye múltiples sistemas de anillos condensados (por ejemplo, sistemas de anillos que comprenden 2, 3 o 4 anillos) que tienen alrededor de 9 a 20 átomos de carbono en el que al menos un anillo es aromático y en el que los otros anillos pueden ser aromáticos o no aromáticos (es decir, carbociclo). Dichos sistemas de anillos condensados múltiples están opcionalmente sustituidos con uno o más (p. ej., 1, 2 o 3) grupos oxo en cualquier parte de carbociclo del sistema de anillos condensados múltiples. Los anillos del sistema de anillos múltiples condensados se pueden conectar entre sí a través de enlaces fusionados, espiro y puenteados cuando lo permitan los requisitos de valencia. Debe entenderse que el punto de unión de un sistema de anillos múltiples condensados, como se define anteriormente, puede estar en cualquier posición del sistema de anillos, incluida una parte aromática o carbocíclica del anillo. También debe entenderse que cuando se hace referencia a un cierto arilo de miembros de rango de átomos (por ejemplo, arilo de 6-12 miembros), el rango de átomos es para los átomos totales del anillo del arilo. Por ejemplo, un arilo de 6 miembros incluiría fenilo y un arilo de 10 miembros incluiría naftilo y 1, 2, 3, 4-tetrahidronaftilo. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a fenilo, indenilo, naftilo, 1, 2, 3, 4-tetrahidronaftilo, antraceno y similares.

**[0046]** El término "heteroarilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un único anillo aromático que tiene al menos un átomo distinto del carbono en el anillo, en el que el átomo se selecciona del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre; "heteroarilo" también incluye múltiples sistemas de anillos condensados que tienen al menos uno de tales anillos aromáticos, cuyos múltiples sistemas de anillos condensados se describen más adelante. Por tanto, "heteroarilo" incluye anillos aromáticos individuales de aproximadamente 1 a 6 átomos de carbono y aproximadamente 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre. Los átomos de azufre y nitrógeno también pueden estar presentes en forma oxidada siempre que el anillo sea aromático. Los ejemplos de sistemas de anillo de heteroarilo incluyen, entre otros, piridilo, pirimidinilo, oxazolilo o furilo. "Heteroarilo" también incluye múltiples sistemas de anillos condensados (p. ej., sistemas de anillos que comprenden 2, 3 o 4 anillos) en los que un grupo heteroarilo, como se define anteriormente, se condensa con uno o más anillos seleccionados de heteroarilos (para formar, por ejemplo, 1,8-naftiridinilo), heterociclos (para formar, por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridinilo), carbociclos (para formar, por ejemplo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolilo) y arilos (para formar, por ejemplo, indazolilo) para formar el sistema de múltiples anillos condensados. Por lo tanto, un heteroarilo (un solo anillo aromático o un sistema de múltiples anillos condensados) tiene alrededor de 1 a 20 átomos de carbono y alrededor de 1 a 6 heteroátomos dentro del anillo de heteroarilo. Dichos sistemas de anillos múltiples condensados pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más (p. ej., 1, 2, 3 o 4) grupos oxo en las partes de carbociclo o heterociclo del anillo condensado. Los anillos del sistema de anillos múltiples condensados se pueden conectar entre sí a través de enlaces fusionados, espiro y puenteados cuando lo permitan los requisitos de valencia. Debe entenderse que los anillos individuales del sistema de anillos múltiples condensados pueden conectarse en cualquier orden entre sí. También debe entenderse que el punto de unión de un sistema de anillos condensados múltiples (como se define anteriormente para un heteroarilo) puede estar en cualquier posición del sistema de anillos condensados múltiples, incluida una parte de heteroarilo, heterociclo, arilo o carbociclo del sistema de anillos condensados múltiples. También debe entenderse que el punto de unión para un heteroarilo o sistema de anillo condensado múltiple de heteroarilo puede ser cualquier átomo adecuado del sistema de anillo condensado múltiple de heteroarilo o heteroarilo que incluye un átomo de carbono y un heteroátomo (p. ej., un nitrógeno). También debe entenderse que cuando se hace referencia a un cierto heteroarilo de miembros de un rango de átomos (p. ej., un heteroarilo de 5-14 miembros), el rango de átomos es para los átomos totales del anillo del heteroarilo e incluye átomos de carbono y heteroátomos. Por ejemplo, un heteroarilo de 5 miembros incluiría un tiazolilo y un heteroarilo de 10 miembros incluiría un quinolinilo. Los ejemplos de heteroarilo incluyen, entre otros, piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, tienilo, indolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, furilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, quinolilo,

isoquinolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, indazolilo, quinoxalilo, quinazolilo, 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolinilo benzofuranilo, bencimidazolilo, tianafenilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, quinazolinil-4(3H)-ona, triazolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H- indazol y 3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol.

5 **[0047]** El término “heteroarilo unido a C” (heteroarilo unido a carbono) como se usa en el presente documento se refiere a un heteroarilo que está unido en un átomo de carbono del heteroarilo al resto del compuesto de fórmula I (p. ej., un heteroarilo unido a C de Z<sup>2</sup> unido al anillo A de fórmula I a través de un átomo de carbono del heteroarilo unido a C).

10 **[0048]** El término “heterociclilo” o “heterociclo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un solo anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene al menos un átomo distinto del carbono en el anillo, en el que el átomo se selecciona del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre; el término también incluye múltiples sistemas de anillos condensados que tienen al menos uno de tales anillos saturados o parcialmente insaturados, cuyos múltiples sistemas de anillos condensados se describen más adelante. Por lo tanto, el término incluye anillos únicos saturados o parcialmente insaturados (p. ej., anillos de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros) de aproximadamente 1 a 6 átomos de carbono y de aproximadamente 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre en el anillo. El anillo puede estar sustituido con uno o más (p. ej., 1, 2 o 3) grupos oxo y los átomos de azufre y nitrógeno también pueden estar presentes en sus formas oxidadas. Los heterociclos ejemplares incluyen, pero no se limitan a azetidino, tetrahydrofuranilo y piperidino. El término “heterociclo” también incluye múltiples sistemas de anillos condensados (p. ej., sistemas de anillos que comprenden 2, 3 o 4 anillos) en los que un solo anillo de heterociclo (como se define anteriormente) se puede condensar con uno o más grupos seleccionados de heterociclos (para formar, por ejemplo, un 1,8-decahidronaftiridinilo), carbociclos (para formar, por ejemplo, un decahidroquinolilo) y arilos para formar el sistema de múltiples anillos condensados. Por lo tanto, un heterociclo (un anillo único saturado o parcialmente insaturado único o un sistema de anillo múltiple condensado) tiene alrededor de 2 a 20 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos dentro del anillo del heterociclo. Dichos sistemas de anillos múltiples condensados pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más (p. ej., 1, 2, 3 o 4) grupos oxo en las partes de carbociclo o heterociclo del anillo múltiple condensado. Los anillos del sistema de anillos múltiples condensados se pueden conectar entre sí a través de enlaces fusionados, espiro y puenteados cuando lo permitan los requisitos de valencia. Se entiende que los anillos individuales del sistema de anillos múltiples condensados pueden conectarse en cualquier orden entre sí. También debe entenderse que el punto de unión de un sistema de anillos condensados múltiples (como se define anteriormente para un heterociclo) puede estar en cualquier posición del sistema de anillos condensados múltiples que incluye una parte heterociclo, arilo y carbociclo del anillo. También debe entenderse que el punto de unión para un heterociclo o sistema de anillo condensado múltiple de heterociclo puede estar en cualquier átomo adecuado del sistema de anillo condensado múltiple de heterociclo o heterociclo que incluye un átomo de carbono y un heteroátomo (p. ej., un nitrógeno). También debe entenderse que cuando se hace referencia a un cierto heterociclo de miembros de un rango de átomos (p. ej., un heterociclo de 3-14 miembros), el rango de átomos es para los átomos totales del anillo del heterociclo e incluye átomos de carbono y heteroátomos. Por ejemplo, un heterociclo de 3 miembros incluiría un aziridinilo y un heterociclo de 10 miembros incluiría un 1,2,3,4-tetrahydroquinolilo. Los heterociclos ejemplares incluyen, pero no se limitan a aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tetrahydrofuranilo, dihydrooxazolilo, tetrahydropiranilo, tetrahydrotiopiranilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolilo, benzoxazinilo, dihydrooxazolilo, cromanilo, 1,2-dihidropiridinilo, 2,3-dihydrobenzofuranilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,4-benzodioxanilo, espiro[ciclopropano-1,1'-isoindolinil]-3'-ona, isoindolinil-1-ona, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptanilo, imidazolidin-2-ona y pirrolidin-2-ona.

45 **[0049]** El término “heterociclo unido a C” (heterociclo unido a carbono) como se usa en el presente documento se refiere a un “heterociclo que está unido en un átomo de carbono del heterociclo al resto del compuesto de fórmula I.

50 **[0050]** El término “carbociclo” se refiere a grupos alquilo y alqueno cíclicos. Un grupo carbociclo puede tener uno o más anillos cíclicos e incluye grupos fusionados y puenteados que están totalmente saturados o parcialmente insaturados. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantilo, metilciclopropilo (ciclopropilmetilo), etilciclopropilo, ciclohexenilo y similares.

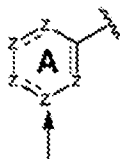
**[0051]** El término “fusionado” se refiere a un anillo que está unido a un anillo adyacente.

55 **[0052]** “Con puente” se refiere a una fusión de anillos en la que los átomos no adyacentes de un anillo están unidos por un sustituyente divalente, como un grupo alquilenilo o heteroalquilenilo o un solo heteroátomo. El quinuclidinilo y el admantanilo son ejemplos de sistemas de anillos con puente.

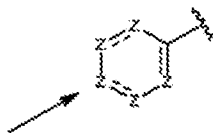
60 **[0053]** “Spiro” se refiere a un sustituyente del anillo que está unido por dos enlaces en el mismo átomo de carbono. Los ejemplos de grupos espiro incluyen 1,1-dietilciclopentano, dimetil-dioxolano y 4-bencil-4-metilpiperidina, en los que el ciclopentano y la piperidina, respectivamente, son los sustituyentes espiro.

**[0054]** La frase “posición *meta* (3) con respecto al punto de unión del anillo A”, se refiere a la posición en el anillo donde se une el sustituyente (por ejemplo, -CN) y se muestra a continuación con una flecha, donde z representa un átomo de carbono o nitrógeno:

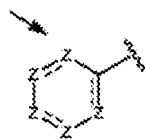
65



5  
10 [0055] De manera similar, la sustitución de posición *para* (4) se refiere a la unión de un sustituyente en la posición que se indica a continuación, con respecto al punto de unión (por ejemplo, del anillo B):



15  
20 [0056] De manera similar, la posición *orto* o 2 se refiere a la unión de un sustituyente en la posición que se indica a continuación, con respecto al punto de unión:



25  
30 [0057] El término "halofenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a fenilo, en el que uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4 o 5) átomos de hidrógeno del fenilo se reemplazan cada uno independientemente por un sustituyente halo. Los ejemplos de halofenilo incluyen, entre otros, fluorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 3-bromo-4-fluorofenilo y pentafluorofenilo.

35  
40 [0058] El término "haloheteroarilo" como se usa en este documento se refiere a un heteroarilo, en el que uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4 o 5) átomos de hidrógeno del heteroarilo se reemplazan cada uno independientemente por un sustituyente halo. Los ejemplos de haloheteroarilo incluyen, entre otros, 2-fluorofurilo, 2,3-dicloropiridinilo y 8-cloro-3-fluoroquinolinilo.

45  
50 [0059] El término "haloheterociclo" como se usa en este documento se refiere a un heterociclo, en el que uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4 o 5) átomos de hidrógeno del heterociclo se reemplazan cada uno independientemente por un sustituyente halo. Los ejemplos de haloheteroarilo incluyen, entre otros, 2-fluoropiperidinilo, 2-cloro-3-fluoropiperazinilo y 3-bromopirrolidinilo.

55  
60 [0060] Un experto en la técnica reconocerá que los sustituyentes y otros restos de los compuestos de fórmula I deben seleccionarse para proporcionar un compuesto que sea suficientemente estable para proporcionar un compuesto farmacéuticamente útil que pueda formularse en una composición farmacéutica aceptablemente estable. Los compuestos de fórmula I que tienen tal estabilidad se contemplan dentro del alcance de la presente invención. De manera similar, un experto en la técnica reconocerá que los sustituyentes y otros restos de los compuestos detallados en este documento, incluido un compuesto de cualquiera de las fórmulas I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij y Ik, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, debe seleccionarse para proporcionar un compuesto que sea suficientemente estable para proporcionar un compuesto farmacéuticamente útil que pueda formularse en una composición farmacéutica aceptablemente estable. Se contempla que los compuestos que se detallan en este documento que tienen tal estabilidad caen dentro del alcance de la presente invención.

65  
[0061] El modificador "aproximadamente" utilizado en relación con una cantidad incluye el valor establecido y tiene el significado dictado por el contexto (p. ej., incluye el grado de error asociado con la medición de la cantidad particular). La palabra "aproximadamente" también se puede representar simbólicamente por "~" en el contexto de una medición química (p. ej., ~ 50 mg o pH ~ 7).

[0062] Como se usa en el presente documento, "tratamiento" o "tratar" es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados. Para los fines de la presente descripción, los resultados beneficiosos o deseados incluyen, entre otros, el alivio de un síntoma y/o la disminución de la extensión de un síntoma y/o la prevención del empeoramiento de un síntoma asociado con una enfermedad o afección. En algunas formas de realización, "tratamiento" o "tratar" incluye uno o más de los siguientes: a) inhibir la enfermedad o condición (p. ej., disminuir uno o más síntomas resultantes de la enfermedad o condición, y/o disminuir la extensión de la enfermedad o condición); b) ralentizar o detener el desarrollo de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o afección (p. ej., estabilizar la enfermedad o afección, retrasar el empeoramiento o la progresión de la enfermedad o afección); y/o c) aliviar la enfermedad o afección, por ejemplo, provocando la regresión de los síntomas clínicos, mejorando el estado de la enfermedad, retrasando la progresión de la enfermedad, aumentando la calidad de vida y/o prolongando la supervivencia.

5 **[0063]** Como se usa en el presente documento, "retrasar" el desarrollo de una enfermedad o afección significa aplazar, dificultar, ralentizar, retardar, estabilizar y/o posponer el desarrollo de la enfermedad o afección. Este retraso puede ser de duración variable, dependiendo de la historia de la enfermedad y/o del sujeto a tratar. Como es evidente para un experto en la materia, un retraso suficiente o significativo puede, en efecto, abarcar la prevención, en el sentido de que el sujeto no desarrolla la enfermedad o afección. Por ejemplo, un método que "retrasa" el desarrollo del SIDA es un método que reduce la probabilidad de desarrollo de la enfermedad en un período de tiempo determinado y/o reduce la extensión de la enfermedad en un período de tiempo determinado, en comparación con no usar el método. Tales comparaciones pueden basarse en estudios clínicos, utilizando un número estadísticamente significativo de sujetos. Por ejemplo, el desarrollo del SIDA se puede detectar usando métodos conocidos, como confirmar el estado VIH + de un sujeto y evaluar el recuento de células T del sujeto u otra indicación del desarrollo del SIDA, como fatiga extrema, pérdida de peso, diarrea persistente, fiebre alta, ganglios linfáticos inflamados en el cuello, las axilas o la ingle, o la presencia de una afección oportunista que se sabe que está asociada con el SIDA (p. ej., una afección que generalmente no está presente en sujetos con sistemas inmunitarios en funcionamiento pero sí ocurre en pacientes con SIDA). El desarrollo también puede referirse a la progresión de la enfermedad que puede ser inicialmente indetectable e incluye ocurrencia, recurrencia e inicio.

15 **[0064]** Como se usa en el presente documento, "prevención" o "prevenir" se refiere a un régimen que protege contra la aparición de la enfermedad o trastorno de manera que no se desarrollen los síntomas clínicos de la enfermedad. Por lo tanto, "prevención" se refiere a la administración de una terapia (p. ej., administración de una sustancia terapéutica) a un sujeto antes de que los signos de la enfermedad sean detectables en el sujeto (p. ej., administración de una sustancia terapéutica a un sujeto en ausencia de un agente infeccioso detectable) (por ejemplo, virus) en el sujeto). El sujeto puede ser un individuo en riesgo de desarrollar la enfermedad o el trastorno, tal como un individuo que tiene uno o más factores de riesgo que se sabe que están asociados con el desarrollo o la aparición de la enfermedad o el trastorno. Por lo tanto, el término "prevenir la infección por VIH" se refiere a administrar a un sujeto que no tiene una infección por VIH detectable una sustancia terapéutica anti-VIH. Se entiende que el sujeto de 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 dar como resultado una protección completa contra la aparición de la enfermedad o trastorno. En algunos casos, la prevención incluye reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad o el trastorno. La reducción del riesgo puede no resultar en la eliminación completa del riesgo de desarrollar la enfermedad o el trastorno.

20 **[0065]** Como se usa en el presente documento, un individuo "en riesgo" es un individuo que está en riesgo de desarrollar una afección a tratar. Un individuo "en riesgo" puede o no tener una enfermedad o condición detectable, y puede o no haber mostrado una enfermedad detectable antes del tratamiento de los métodos descritos en el presente documento. "En riesgo" indica que una persona 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 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, los individuos en riesgo de SIDA son aquellos que tienen VIH.

25 **[0066]** 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, incluida la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad o en una cantidad que es eficaz para proteger contra la contratación o aparición de una enfermedad. La cantidad eficaz variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, etc., del sujeto a tratar. La cantidad efectiva puede incluir un rango de cantidades. Como se entiende en la técnica, una cantidad eficaz puede estar en una o más dosis, es decir, puede ser necesaria una dosis única o dosis múltiples para lograr el resultado del tratamiento deseado. Se puede considerar una cantidad efectiva 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 efectiva si, junto con uno o más agentes, se puede lograr un resultado deseable o beneficioso o se consigue. Las dosis adecuadas de cualquier compuesto coadministrado pueden reducirse opcionalmente debido a la acción combinada (p. ej., efectos aditivos o sinérgicos) de los compuestos.

#### 50 Esterеоisómeros

**[0067]** Las definiciones y convenciones estereoquímicas utilizadas en este documento siguen generalmente a S.P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., Nueva York.

**[0068]** El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponerse con la pareja de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superponibles con su pareja de imagen especular.

60 **[0069]** El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero difieren en cuanto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

**[0070]** "Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros o ejes de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros suelen tener diferentes propiedades físicas, por ejemplo,

puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereoisómeros pueden separarse mediante procedimientos analíticos de alta resolución, como la electroforesis y la cromatografía.

5 **[0071]** “Enantiómeros” se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla de enantiómeros en una proporción distinta de 1:1 es una mezcla “escalémica”.

10 **[0072]** Los compuestos descritos en el presente documento pueden tener centros quirales, por ejemplo, átomos de carbono quirales. Dichos compuestos incluyen así mezclas racémicas de todos los estereoisómeros, incluidos enantiómeros, diastereómeros y atropisómeros. Además, los compuestos descritos en el presente documento incluyen isómeros ópticos enriquecidos o resueltos en cualquiera o todos los átomos quirales asimétricos. De manera similar, las composiciones descritas en este documento también incluyen mezclas racémicas de todos los estereoisómeros, incluidos enantiómeros, diastereómeros y atropisómeros de los compuestos descritos en este documento. Además, los compuestos y composiciones descritos en el presente documento incluyen isómeros ópticos enriquecidos o resueltos en cualquiera o todos los átomos quirales asimétricos. En otras palabras, los centros quirales evidentes a partir de las representaciones se proporcionan como isómeros quirales o mezclas racémicas. Tanto las mezclas racémicas como las diastereoisómeras, así como los isómeros ópticos individuales aislados o sintetizados, sustancialmente libres de sus enantioméricos o diastereoisómeros asociados, están todos dentro del alcance de la invención. Las mezclas racémicas se pueden separar en sus isómeros individuales sustancialmente ópticamente puros a través de técnicas bien conocidas como, por ejemplo, la separación de sales diastereoisómeras formadas con adjuntos ópticamente activos, por ejemplo, ácidos o bases, seguido de conversión de nuevo a las sustancias ópticamente activas. El isómero óptico deseado también se puede sintetizar por medio de reacciones estereoespecíficas, comenzando con el estereoisómero apropiado del material de partida deseado.

25 **[0073]** La invención incluye cualquiera o todas las formas estereoquímicas, incluyendo cualquier forma enantiomérica o diastereoisómera e isómeros geométricos de los compuestos descritos, o mezclas de los mismos. A menos que la estereoquímica se indique explícitamente en una estructura o nombre químico, la estructura o el nombre pretenden abarcar todos los estereoisómeros posibles, incluidos los isómeros geométricos, de un compuesto representado. También se pretenden composiciones que comprenden un compuesto de la invención, tales como una composición de un compuesto sustancialmente puro, que incluye una forma estereoquímica específica, incluido un isómero geométrico específico, del mismo. Las composiciones que comprenden una mezcla de compuestos de la invención en cualquier proporción también están abarcadas por la invención, incluidas las mezclas de dos o más formas estereoquímicas de un compuesto de la invención en cualquier proporción, de tal modo que se abarcan las mezclas racémicas, no racémicas, enantio-enriquecidas y escalémicas de un compuesto, o mezclas del mismo.

35 **[0074]** Debe entenderse que para los compuestos descritos en el presente documento cuando un enlace se dibuja de una manera no estereoquímica (p. ej., plana), el átomo al que se une el enlace incluye todas las posibilidades estereoquímicas. También debe entenderse que cuando un enlace se dibuja de forma estereoquímica (por ejemplo, en negrita, cuna en negrita, discontinua o cuna discontinua) el átomo al que se une el enlace estereoquímico tiene la estereoquímica que se muestra a menos que se indique lo contrario. Por consiguiente, en algunas formas de realización, un compuesto descrito en el presente documento es más del 50 % de un solo enantiómero. En algunas formas de realización, un compuesto descrito en el presente documento es al menos un 80 % de un solo enantiómero. En algunas formas de realización, un compuesto descrito en el presente documento es al menos un 90 % de un solo enantiómero. En algunas formas de realización, un compuesto descrito en este documento es al menos un 98 % de un solo enantiómero. En algunas formas de realización, un compuesto descrito en el presente documento es al menos un 99 % de un solo enantiómero. En algunas formas de realización, un compuesto descrito en el presente documento es más del 50 % de un único diastereoisómero. En algunas formas de realización, un compuesto descrito en el presente documento es al menos un 80 % de un solo diastereoisómero. En algunas formas de realización, un compuesto descrito en el presente documento es al menos un 90 % de un solo diastereoisómero. En algunas formas de realización, un compuesto descrito en el presente documento es al menos un 98 % de un solo diastereoisómero. En algunas formas de realización, un compuesto descrito en el presente documento es al menos un 99 % de un único diastereoisómero.

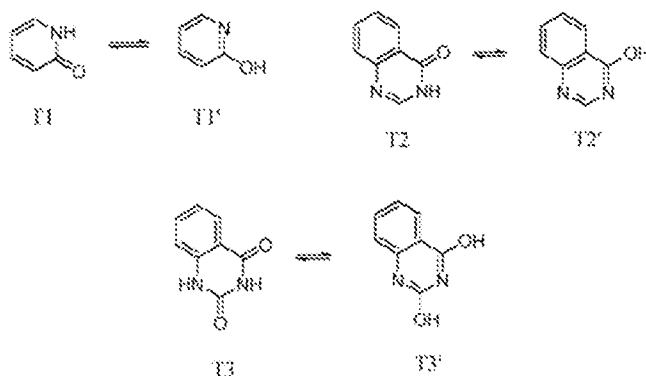
55 **[0075]** Por consiguiente, en algunas formas de realización, una composición descrita en el presente documento es más del 50 % de un solo enantiómero. En algunas formas de realización, una composición descrita en el presente documento es al menos un 80 % de un solo enantiómero. En algunas formas de realización, una composición descrita en el presente documento es al menos un 90 % de un solo enantiómero. En algunas formas de realización, una composición descrita en el presente documento es al menos un 98 % de un solo enantiómero. En algunas formas de realización, una composición descrita en el presente documento es al menos un 99 % de un solo enantiómero. En algunas formas de realización, una composición descrita en el presente documento es más del 50 % de un solo diastereoisómero. En algunas formas de realización, una composición descrita en el presente documento es al menos un 80 % de un único diastereoisómero. En algunas formas de realización, una composición descrita en el presente documento es al menos un 90 % de un solo diastereoisómero. En algunas formas de realización, una composición descrita en el presente documento es al menos un 98 % de un único diastereoisómero. En algunas formas de realización, una composición descrita en el presente documento es al menos un 99 % de un único diastereoisómero.

65 **[0076]** En algunas formas de realización, los compuestos descritos en el presente documento muestran atropisomerismo resultante del impedimento estérico que afecta la velocidad de rotación axial alrededor de un enlace

simple. En determinadas circunstancias, los isómeros conformacionales resultantes se observan como entidades distintas mediante técnicas de caracterización como RMN y CLAR. En ciertas formas de realización, los compuestos descritos en el presente documento existen como una mezcla de atropisómeros. Los ejemplos sintéticos proporcionados en este documento indican dónde se han observado tales mezclas de atropisómeros. Sin embargo, la detección de atropisómeros depende de factores como la temperatura, el solvente, las condiciones de purificación y la escala de tiempo de la técnica espectroscópica. Los datos de caracterización presentados en este documento pueden no representar el estado de equilibrio dependiendo de las condiciones de purificación, aislamiento, manejo, solventes usados y temperatura.

### Tautómeros

[0077] Los compuestos descritos en este documento también pueden existir como isómeros tautoméricos en ciertos casos. Aunque sólo se puede representar una estructura de resonancia deslocalizada, todas estas formas se contemplan dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, pueden existir tautómeros de ene-amina para sistemas de purina, pirimidina, imidazol, guanidina, amidina y tetrazol y todas sus posibles formas tautoméricas están dentro del alcance de la invención. Otro ejemplo no limitante incluye tautómeros de cetoenol de heteroarilo. Dichos tautómeros están ejemplificados por T1/T1', T2/T2' y T3/T3'. Todas estas formas tautoméricas también están dentro del alcance de la invención.



### Grupos de protección

[0078] "Grupo protector" se refiere a un resto de un compuesto que enmascara o altera las propiedades de un grupo funcional o las propiedades del compuesto como un todo. Los grupos protectores químicos y las estrategias para la protección/desprotección son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Protective Groups in Organic Chemistry, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991. Los grupos protectores a menudo se utilizan para enmascarar la reactividad de ciertos grupos funcionales, para ayudar en la eficiencia de las reacciones químicas deseadas, por ejemplo, formar y romper enlaces químicos de forma ordenada y planificada. La protección de los grupos funcionales de un compuesto altera otras propiedades físicas además de la reactividad del grupo funcional protegido, como la polaridad, la lipofiliidad (hidrofobicidad) y otras propiedades que pueden medirse con herramientas analíticas comunes. Los productos intermedios químicamente protegidos pueden ser biológicamente activos o inactivos.

### Sales e Hidratos

[0079] "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. Las sales farmacéuticamente aceptables se consideran generalmente seguras y adecuadas para uso sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, en consonancia con una relación beneficio/riesgo razonable. Los ejemplos de "sales farmacéuticamente aceptables" de los compuestos descritos en este documento incluyen sales derivadas de una base apropiada, como un metal alcalino (por ejemplo, sodio), un metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio), amonio y  $NX_4^+$  (en el que X es alquilo  $C_1-C_4$ ). Las sales farmacéuticamente aceptables de un átomo de nitrógeno o un grupo amino incluyen, por ejemplo, sales de ácidos carboxílicos orgánicos tales como ácidos acético, benzoico, canforsulfónico, cítrico, glucoheptónico, glucónico, láctico, fumárico, tartárico, maleico, malónico, málico, mandélico, isetiónico, lactobiónico, succínico, 2-naftalenosulfónico, oleico, palmítico, propiónico, esteárico y trimetilacético; ácidos sulfónicos orgánicos, tales como los ácidos metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico y p-toluenosulfónico; y ácidos inorgánicos, tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y sulfámico. Las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de un grupo hidroxilo incluyen el anión de dicho compuesto en combinación con un catión adecuado como  $Na^+$  y  $NX_4^+$  (donde X se selecciona independientemente de H o un grupo alquilo  $C_1-C_4$ ). Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por un ión metálico, por ejemplo, un ión de metal alcalino, un ión alcalinotérreo o un ión de 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 cuaternizadas o sustituidas. Se pueden encontrar listas no limitativas representativas 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., 21.<sup>a</sup> edición, Lippincott, Williams & Wilkins, Filadelfia, PA, (2005), en la pág. 732, Tabla 38-5.

**[0080]** Para uso terapéutico, las sales de los ingredientes activos de los compuestos descritos en el presente documento serán típicamente farmacéuticamente aceptables, es decir, serán sales derivadas de un ácido o base fisiológicamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos o bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto de fórmula I u otro compuesto descrito en este documento. Todas las sales, derivadas o no de un ácido o base fisiológicamente aceptable, están dentro del alcance de la presente invención.

**[0081]** Las sales metálicas normalmente se preparan haciendo reaccionar el hidróxido metálico con un compuesto descrito en el presente documento. Ejemplos de sales metálicas que se preparan de esta manera son las sales que contienen  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ . Una sal de metal menos soluble se puede precipitar de la solución de una sal más soluble mediante la adición del compuesto de metal adecuado.

**[0082]** Además, pueden formarse sales a partir de la adición ácida de ciertos ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo,  $\text{HCl}$ ,  $\text{HBr}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$  o ácidos sulfónicos orgánicos, a centros básicos, como aminas. Finalmente, debe entenderse que las composiciones de este documento comprenden compuestos descritos en este documento en su forma no ionizada, así como zwitteriónica, y combinaciones con cantidades estequiométricas de agua como en hidratos.

**[0083]** A menudo, las cristalizaciones producen un solvato del compuesto de la invención. Como se usa en el presente documento, el término "solvato" se refiere a un agregado que comprende una o más moléculas de un compuesto de la invención con una o más moléculas de disolvente. El disolvente puede ser agua, en cuyo caso el solvato puede ser un hidrato. Alternativamente, el solvente puede ser un solvente orgánico. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden existir como hidrato, incluidos monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares, así como las correspondientes formas solvatadas. El compuesto de la invención puede ser solvatos verdaderos, mientras que, en otros casos, el compuesto de la invención puede simplemente retener agua accidental o ser una mezcla de agua más algún disolvente accidental.

### 30 Isótopos

**[0084]** Cualquier fórmula o estructura proporcionada en este documento, incluida la Fórmula I, o cualquier Fórmula descrita en este documento, también pretende representar formas no marcadas, así como formas isotópicamente marcadas de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en este documento, excepto que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa seleccionados. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la descripción incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, entre otros,  $^2\text{H}$  (deuterio, D),  $^3\text{H}$  (tritio),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$  y  $^{125}\text{I}$ . Diversos compuestos marcados isotópicamente de la presente descripción, por ejemplo aquellos en los que los isótopos radiactivos tales como  $^3\text{H}$ , se incorporan  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ . Dichos compuestos marcados isotópicamente pueden ser útiles en estudios metabólicos, estudios de cinética de reacción, técnicas de detección o formación de imágenes, como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), incluidos los ensayos de distribución tisular de fármacos o sustratos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes

**[0085]** La descripción también incluye compuestos de fórmula I, o cualquier fórmula descrita en este documento, en la que de 1 a "n" hidrógenos unidos a un átomo de carbono se reemplazan por deuterio, en la que n es el número de hidrógenos en la molécula. Dichos compuestos exhiben una mayor resistencia al metabolismo y, por lo tanto, son útiles para aumentar la vida media de cualquier compuesto de Fórmula I cuando se administra a un mamífero. Véase, por ejemplo, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984). Dichos compuestos se sintetizan por medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo, empleando materiales de partida en los que se han agregado uno o más átomos de hidrógeno, reemplazado por deuterio.

**[0086]** Los compuestos terapéuticos de la descripción marcados con deuterio o sustituidos pueden tener propiedades DMPK (farmacocinética y metabolismo de fármacos) mejoradas, relacionadas con la distribución, el metabolismo y la excreción (ADME). La sustitución con isótopos más pesados, como el deuterio, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor vida media in vivo o requisitos de dosificación reducidos. Un compuesto marcado con  $^{18}\text{F}$  puede ser útil para estudios PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de esta descripción y sus profármacos generalmente se pueden preparar llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos a continuación sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente disponible fácilmente por un reactivo no marcado isotópicamente. Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir,  $2\text{H}$  o D) puede brindar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor vida media in vivo o requisitos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera un sustituyente en el compuesto de fórmula I, o cualquier fórmula descrita en este documento.

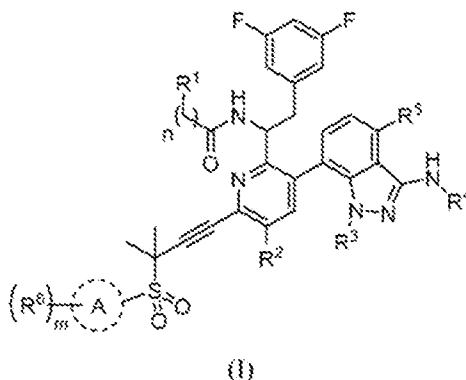
[0087] Los expertos en la técnica entienden que esta invención también incluye cualquier compuesto reivindicado que puede estar enriquecido en cualquiera o todos los átomos por encima de las proporciones isotópicas naturales con uno o más isótopos tales como, entre otros, deuterio ( $^2\text{H}$  o D). Como ejemplo no limitante, en ciertas formas de realización, un grupo  $-\text{CH}_3$  se reemplaza con  $-\text{CD}_3$ .

[0088] La concentración de un isótopo más pesado, específicamente el deuterio, puede definirse mediante un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de esta divulgación, cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular pretende representar cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique lo contrario, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. Por consiguiente, en los compuestos de esta descripción, cualquier átomo designado específicamente como deuterio (D) pretende representar deuterio.

[0089] Los valores específicos enumerados a continuación para radicales, sustituyentes y rangos en las formas de realización de la invención son solo para ilustración; no excluyen otros valores definidos u otros valores dentro de rangos definidos para los radicales y sustituyentes.

## II. Compuestos

[0090] En algunas formas de realización, se describe en este documento un compuesto de fórmula I:



en el que

A es carbociclo de 3-6 miembros;

n es 0, 1 o 2;

m es 0, 1 o 2;

$\text{R}^1$  es heteroarilo de 5-12 miembros o heterociclo de 5-12 miembros, en el que cualquier heteroarilo de 5-12 miembros o heterociclo de 5-12 miembros de  $\text{R}^1$  no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos  $\text{Z}^1$ , en el que los grupos  $\text{Z}^1$  son iguales o diferentes;

cada  $\text{Z}^1$  es independientemente alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), carbociclo ( $\text{C}_3\text{-C}_7$ ), halógeno o  $-\text{CN}$ , en el que cualquier alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) o carbociclo ( $\text{C}_3\text{-C}_7$ ) de  $\text{Z}^1$  no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos  $\text{Z}^{1a}$ , donde los grupos  $\text{Z}^{1a}$  son iguales o diferentes;

cada  $\text{Z}^{1a}$  es independientemente halógeno, carbociclo ( $\text{C}_3\text{-C}_7$ ),  $-\text{OH}$  o  $-\text{CN}$ ;

$\text{R}^2$  es hidrógeno, halógeno,  $-\text{OH}$  o  $-\text{CN}$ ;

$\text{R}^3$  es alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) o heterociclo de 3-5 miembros, en el que el alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno;

$\text{R}^4$  es hidrógeno,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)}$ alquilo,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{-(C}_3\text{-C}_6\text{)}$ carbociclo, o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que cualquier  $-\text{S}(\text{O})_2\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)}$  alquilo,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{-(C}_3\text{-C}_6\text{)}$ carbociclo, o heteroarilo de 5-6 miembros de  $\text{R}^4$  no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $\text{Z}^2$ , en los que los grupos  $\text{Z}^2$  son iguales o diferentes;

$\text{Z}^2$  es alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) o carbociclo ( $\text{C}_3\text{-C}_6$ ), en el que cualquier alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) o carbociclo ( $\text{C}_3\text{-C}_6$ ) no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $\text{Z}^{2a}$ , donde los grupos  $\text{Z}^{2a}$  son iguales o diferentes;

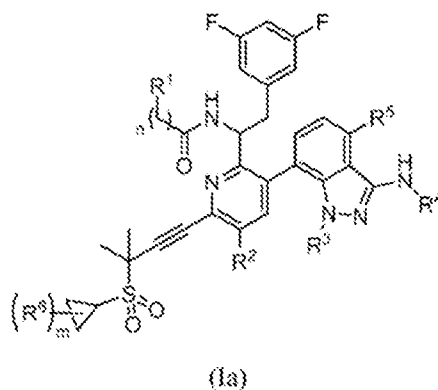
$\text{Z}^{2a}$  es hidroxilo o halógeno;

$\text{R}^5$  es hidrógeno o halógeno; y

$\text{R}^6$  es alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_3$ ),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0091] En algunas formas de realización, se describe en este documento un compuesto de fórmula Ia:



en el que:

n es 0, 1 o 2;

m es 0 o 1;

R<sup>1</sup> es heteroarilo de 5-9 miembros o heterociclo de 5-9 miembros, donde cualquier heteroarilo de 5-9 miembros o heterociclo de 5-9 miembros de R<sup>1</sup> no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z<sup>1</sup>, donde los grupos Z<sup>1</sup> son iguales o diferentes;

cada Z<sup>1</sup> es independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) o halógeno, en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) de Z<sup>1</sup> no está sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z<sup>1a</sup>, donde los grupos Z<sup>1a</sup> son iguales o diferentes;

cada Z<sup>1a</sup> es independientemente halógeno o carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>);

R<sup>2</sup> es hidrógeno o yoduro;

R<sup>3</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) o heterociclo de 3-5 miembros, en el que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) no está sustituido o está sustituido con 2 o 3 átomos de halógeno;

R<sup>4</sup> es hidrógeno, -S(O)<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), -S(O)<sub>2</sub>-ciclopropilo o heteroarilo de 5 miembros, en el que cualquier -S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alquilo, -S(O)<sub>2</sub>-ciclopropilo o heteroarilo de 5 miembros de R<sup>4</sup> no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 grupos Z<sup>2</sup>, en los que los grupos Z<sup>2</sup> son iguales o diferentes;

Z<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o ciclopropilo, en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o ciclopropilo no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 grupos Z<sup>2a</sup>, en el que los grupos Z<sup>2a</sup> son iguales o diferentes;

Z<sup>2a</sup> es hidroxilo o flúor;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, cloro o flúor; y

R<sup>6</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).

**[0092]** En algunas formas de realización, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

n es 0, 1 o 2;

m es 0 o 1;

R<sup>1</sup> es heteroarilo de 5-9 miembros que no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z<sup>1</sup>, en el que los grupos Z<sup>1</sup> son iguales o diferentes;

cada Z<sup>1</sup> es independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) o halógeno, en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) de Z<sup>1</sup> es sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z<sup>1a</sup>, donde los grupos Z<sup>1a</sup> son iguales o diferentes;

cada Z<sup>1a</sup> es independientemente halógeno o carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>);

R<sup>2</sup> es hidrógeno o yoduro;

R<sup>3</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) o heterociclo de 3-5 miembros, en el que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) no está sustituido o está sustituido con 2 o 3 átomos de flúor;

R<sup>4</sup> es hidrógeno, -S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alquilo, -S(O)<sub>2</sub>-ciclopropilo, o heteroarilo de 5 miembros, en el que cualquier -S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alquilo, -S(O)<sub>2</sub>-ciclopropilo o heteroarilo de 5 miembros de R<sup>4</sup> no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 grupos Z<sup>2</sup>, en los que los grupos Z<sup>2</sup> son iguales o diferentes;

Z<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o ciclopropilo, en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o ciclopropilo no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 grupos Z<sup>2a</sup>, en el que los grupos Z<sup>2a</sup> son iguales o diferentes;

Z<sup>2a</sup> es hidroxilo o flúor;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, cloro o flúor; y

R<sup>6</sup> es metilo.

**[0093]** En algunas formas de realización, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

n es 0, 1 o 2;

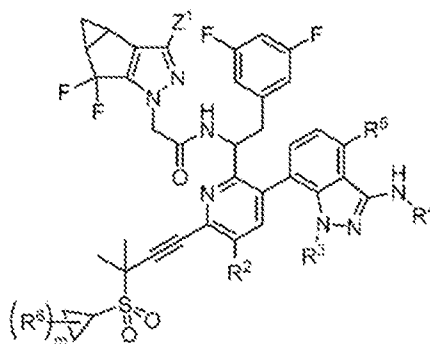
m es 0 o 1;

R<sup>1</sup> es heteroarilo de 5-9 miembros que no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z<sup>1</sup>, en el que los grupos Z<sup>1</sup> son iguales o diferentes;  
 cada Z<sup>1</sup> es independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) o halógeno, en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) de Z<sup>1</sup> no está sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z<sup>1a</sup>, donde los grupos Z<sup>1a</sup> son iguales o diferentes;  
 cada Z<sup>1a</sup> es independientemente halógeno o carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>);  
 R<sup>2</sup> es hidrógeno o yoduro;  
 R<sup>3</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) o heterociclo de 4 miembros, en el que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) no está sustituido o está sustituido con 2 o 3 átomos de flúor;  
 R<sup>4</sup> es -S(O)<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), -S(O)<sub>2</sub>-ciclopropilo o heteroarilo de 5 miembros, en el que cualquier -S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) alquilo, -S(O)<sub>2</sub>-ciclopropilo o heteroarilo de 5 miembros de R<sup>4</sup> no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 grupos Z<sup>2</sup>, en los que los grupos Z<sup>2</sup> son iguales o diferentes;  
 Z<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o ciclopropilo, en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o ciclopropilo no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 grupos Z<sup>2a</sup>, en el que los grupos Z<sup>2a</sup> son iguales o diferentes; Z<sup>2a</sup> es hidroxilo o flúor; R<sup>5</sup> es hidrógeno, cloro o flúor; y  
 R<sup>6</sup> es metilo.

[0094] En algunas formas de realización, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

n es 0, 1 o 2;  
 m es 0 o 1;  
 R<sup>1</sup> es heteroarilo de 5-9 miembros que no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z<sup>1</sup>, en el que los grupos Z<sup>1</sup> son iguales o diferentes;  
 cada Z<sup>1</sup> es independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) o halógeno, en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) de Z<sup>1</sup> no está sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z<sup>1a</sup>, donde los grupos Z<sup>1a</sup> son iguales o diferentes;  
 cada Z<sup>1a</sup> es independientemente halógeno o carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>);  
 R<sup>2</sup> es hidrógeno;  
 R<sup>3</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) o heterociclo de 4 miembros, en el que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) no está sustituido o está sustituido con 2 o 3 átomos de flúor;  
 R<sup>4</sup> es -S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alquilo, -S(O)<sub>2</sub>-ciclopropilo, o heteroarilo de 5 miembros, en el que cualquier -S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) alquilo, -S(O)<sub>2</sub>-ciclopropilo o heteroarilo de 5 miembros de R<sup>4</sup> no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 grupos Z<sup>2</sup>, en los que los grupos Z<sup>2</sup> son iguales o diferentes;  
 Z<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o ciclopropilo, en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o ciclopropilo no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 grupos Z<sup>2a</sup>, en el que los grupos Z<sup>2a</sup> son iguales o diferentes;  
 Z<sup>2a</sup> es hidroxilo o flúor;  
 R<sup>5</sup> es hidrógeno, cloro o flúor; y  
 R<sup>6</sup> es metilo.

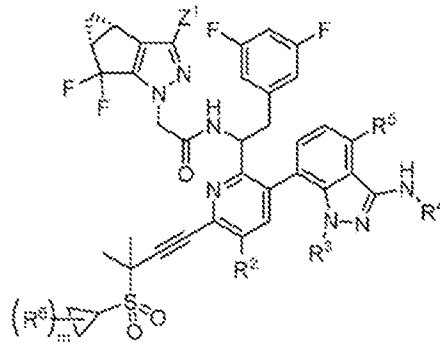
[0095] En algunas formas de realización, un grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de Fórmula (Ib):



(Ib)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

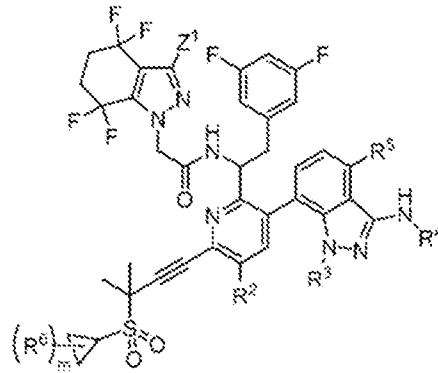
[0096] En algunas formas de realización, un grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de Fórmula (Ic):



(lc)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

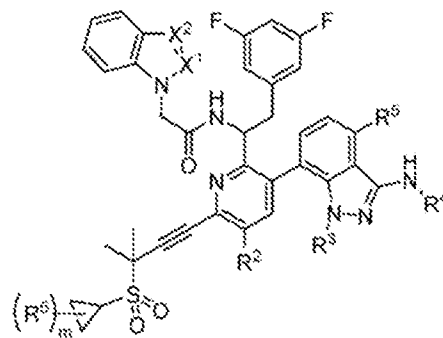
**[0097]** En algunas formas de realización, un grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de Fórmula (ld):



(ld)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

**[0098]** En algunas formas de realización, un grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de Fórmula (le):

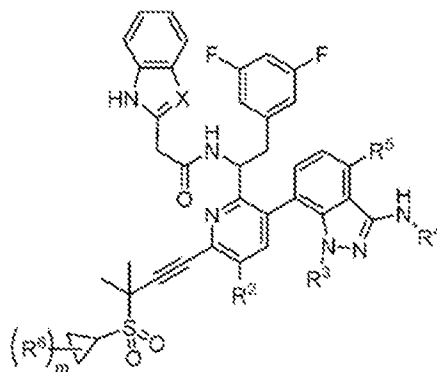


(le)

en el que

cada X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son independientemente N o CH;  
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0099] En algunas formas de realización, un grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de Fórmula (If):

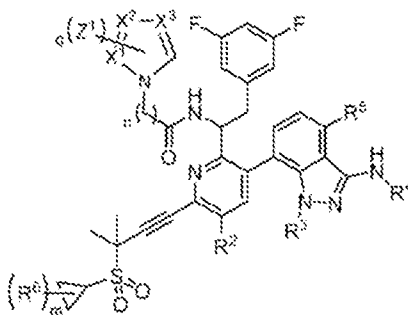


(If)

en el que

X<sup>1</sup> es N o CH; o  
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0100] En algunas formas de realización, un grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de Fórmula (Ig):

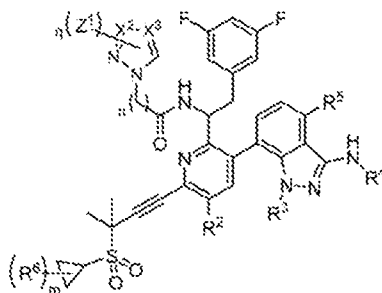


(Ig)

en la que

q es 0, 1, 2 o 3;  
cada X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son independientemente N o CH; o  
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0101] En algunas formas de realización, un grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de Fórmula (Ih):

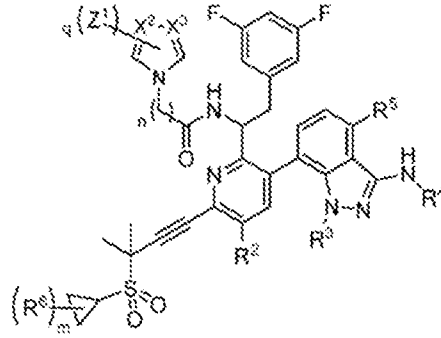


(Ih)

en la que

q es 0, 1, 2 o 3;  
 cada X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son independientemente N o CH; o  
 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0102] En algunas formas de realización, un grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de Fórmula (II):

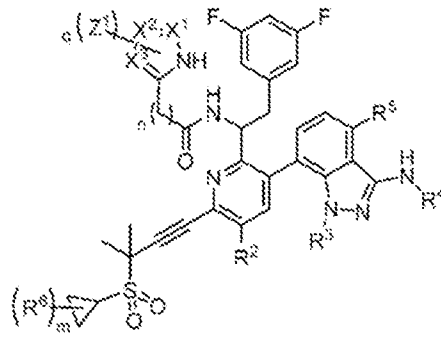


(II)

donde

q es 0, 1, 2 o 3;  
 cada X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son independientemente N o CH; o  
 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0103] En algunas formas de realización, un grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de Fórmula (Ij):

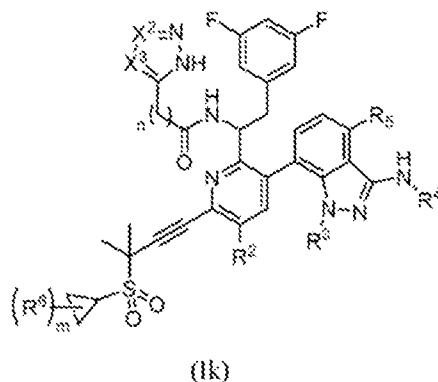


(Ij)

en la que q es 0, 1, 2 o 3;

cada X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son independientemente N o CH; o  
 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0104] En algunas formas de realización, un grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de Fórmula (Ik):



donde

20 cada  $X^2$  y  $X^3$  son independientemente N o CH; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 **[0105]** Los valores específicos enumerados a continuación son valores para compuestos de fórmula I, así como todas las fórmulas relacionadas (p. ej., fórmulas I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij e Ik). Debe entenderse que se pueden combinar dos o más valores. Por lo tanto, debe entenderse que cualquier variable para los compuestos de fórmula I puede combinarse con cualquier otra variable para los compuestos de fórmula I como si todas y cada una de las combinaciones de variables estuvieran enumeradas específica e individualmente. Por ejemplo, se entiende que cualquier valor específico de  $R^1$  detallado en este documento para compuestos de fórmula I puede combinarse con cualquier otro valor específico para una o más de las variables, por ejemplo,  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  lo mismo que si todas y cada una de las combinaciones estuvieran enumeradas específica e individualmente.

30 **[0106]** En algunas formas de realización, un grupo específico de compuestos de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son compuestos en los que A es un grupo ciclopropilo que no está sustituido o está sustituido con 1 o 2 grupos  $R^6$ .

35 **[0107]** En algunas formas de realización, un grupo específico de compuestos de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son compuestos en los que n es 0.

40 **[0108]** En algunas formas de realización, un grupo específico de compuestos de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son compuestos en los que n es 1.

45 **[0109]** En algunas formas de realización, un grupo específico de compuestos de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son compuestos en los que n es 2.

**[0110]** En algunas formas de realización, un grupo específico de compuestos de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son compuestos en los que n es 3.

**[0111]** En algunas formas de realización, un grupo específico de compuestos de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son compuestos en los que m es 0.

50 **[0112]** En algunas formas de realización, un grupo específico de compuestos de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son compuestos en los que m es 1.

55 **[0113]** En algunas formas de realización, un grupo específico de compuestos de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son compuestos en los que  $R^1$  es:



**[0114]** En algunas formas de realización, un grupo específico de compuestos de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son compuestos en los que  $R^1$  es:



**[0120]** En algunas formas de realización, un grupo específico de compuestos de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son compuestos en los que Z<sup>1</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con 2 o 3 átomos de halógeno, un grupo ciclopropilo o halógeno.

5 **[0121]** En algunas formas de realización, un grupo específico de compuestos de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son compuestos en los que Z<sup>1</sup> es -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub> o halógeno.

**[0122]** En algunas formas de realización, un grupo específico de compuestos de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son compuestos en los que Z<sup>1</sup> es -CHF<sub>2</sub> o -CF<sub>3</sub>.

10

**[0123]** En algunas formas de realización, un grupo específico de compuestos de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son compuestos en los que R<sup>2</sup> es hidrógeno o yoduro.

15

**[0124]** En algunas formas de realización, un grupo específico de compuestos de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son compuestos en los que R<sup>2</sup> es hidrógeno.

**[0125]** En algunas formas de realización, un grupo específico de compuestos de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son compuestos en los que R<sup>2</sup> es yoduro.

20

**[0126]** En algunas formas de realización, un grupo específico de compuestos de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son compuestos en los que R<sup>3</sup> es alquilo (C<sub>1-3</sub>) o un heterociclo de 4 miembros, en el que el alquilo (C<sub>1-3</sub>) no está sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno.

25

**[0127]** En algunas formas de realización, un grupo específico de compuestos de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son compuestos en los que R<sup>3</sup> es metilo, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, o

30



**[0128]** de compuestos de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son compuestos en los que R<sup>3</sup> es metilo, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub> o -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

35

**[0129]** En algunas formas de realización, un grupo específico de compuestos de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son compuestos en los que R<sup>4</sup> es hidrógeno, -S(O)<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>3-6</sub>)carbociclo, o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que cualquier -S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1-6</sub>)alquilo, -S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>3-6</sub>)carbociclo, o heteroarilo de 5-6 miembros de R<sup>4</sup> no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 grupos Z<sup>2</sup>, donde los grupos Z<sup>2</sup> son iguales o diferentes.

40

**[0130]** En algunas formas de realización, un grupo específico de compuestos de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son compuestos en los que R<sup>4</sup> es hidrógeno.

45

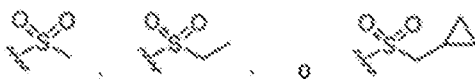
**[0131]** En algunas formas de realización, un grupo específico de compuestos de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son compuestos en los que R<sup>4</sup> es -S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1-2</sub>)alquilo, -S(O)<sub>2</sub>-ciclopropilo, o heteroarilo de 5 miembros, en el que cualquier -S(O)<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1-2</sub>), -S(O)<sub>2</sub>-ciclopropilo o heteroarilo de 5 miembros de R<sup>4</sup> no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 grupos Z<sup>2</sup>, donde los grupos Z<sup>2</sup> son iguales o diferentes.

50

**[0132]** En algunas formas de realización, un grupo específico de compuestos de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son compuestos en los que R<sup>4</sup> es -S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1-2</sub>)alquilo, -S(O)<sub>2</sub>-ciclopropilo, o un oxadiazol, en el que cualquier -S(O)<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1-2</sub>), -S(O)<sub>2</sub>-ciclopropilo u oxadiazol de R<sup>4</sup> no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 grupos Z<sup>2</sup>, donde los grupos Z<sup>2</sup> son iguales o diferentes.

55

**[0133]** En algunas formas de realización, un grupo específico de compuestos de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son compuestos en los que R<sup>4</sup> es



60

**[0134]** En algunas formas de realización, un grupo específico de compuestos de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son compuestos en los que R<sup>4</sup> es

65



[0135] En algunas formas de realización, un grupo específico de compuestos de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son compuestos en los que R<sup>4</sup> es

5



10 [0136] En algunas formas de realización, un grupo específico de compuestos de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son compuestos en los que R<sup>5</sup> es hidrógeno o halógeno.

15 [0137] En algunas formas de realización, un grupo específico de compuestos de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son compuestos en los que R<sup>5</sup> es hidrógeno, cloruro o fluoruro.

[0138] En algunas formas de realización, un grupo específico de compuestos de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son compuestos en los que R<sup>5</sup> es cloruro.

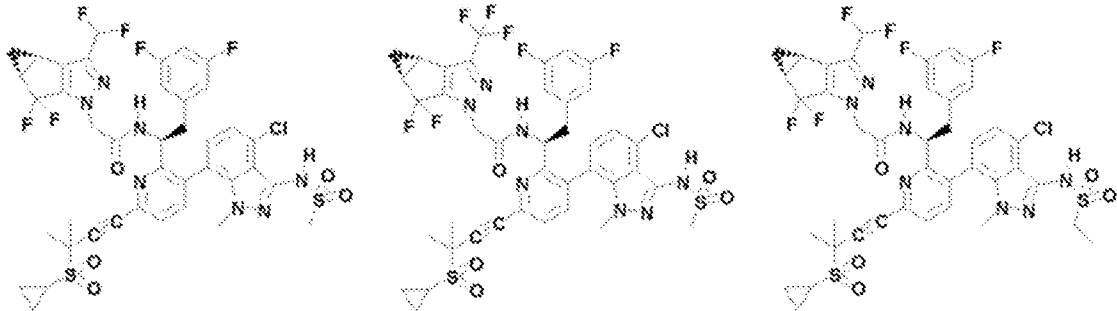
20 [0139] En algunas formas de realización, un grupo específico de compuestos de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son compuestos en los que R<sup>6</sup> es hidrógeno o metilo.

[0140] En algunas formas de realización, un grupo específico de compuestos de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son compuestos en los que m es 1 y R<sup>6</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).

25 [0141] En algunas formas de realización, un grupo específico de compuestos de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son compuestos en los que m es 1 y R<sup>6</sup> es metilo.

[0142] En algunas formas de realización, el compuesto de fórmula I se selecciona de:

30



35

40

45

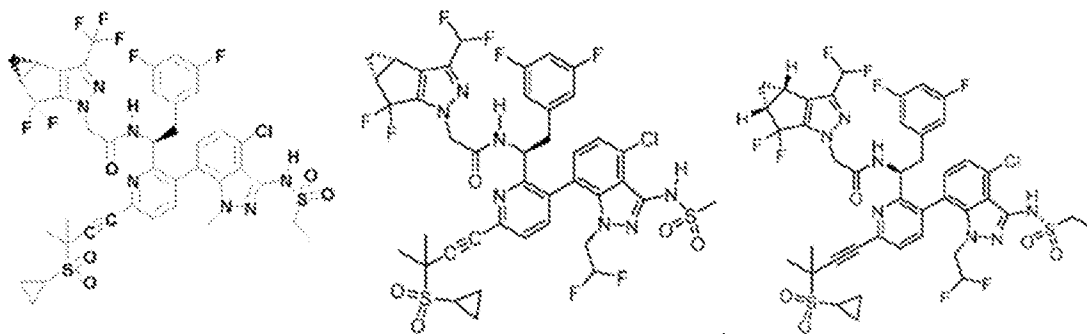
50

55

60

65

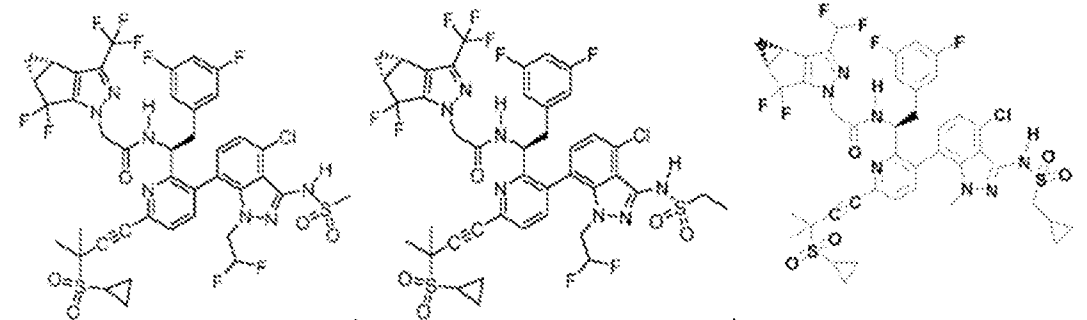
5



10

15

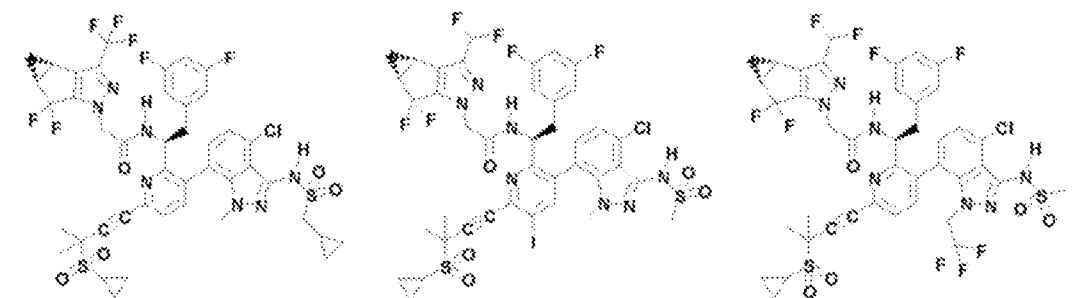
20



25

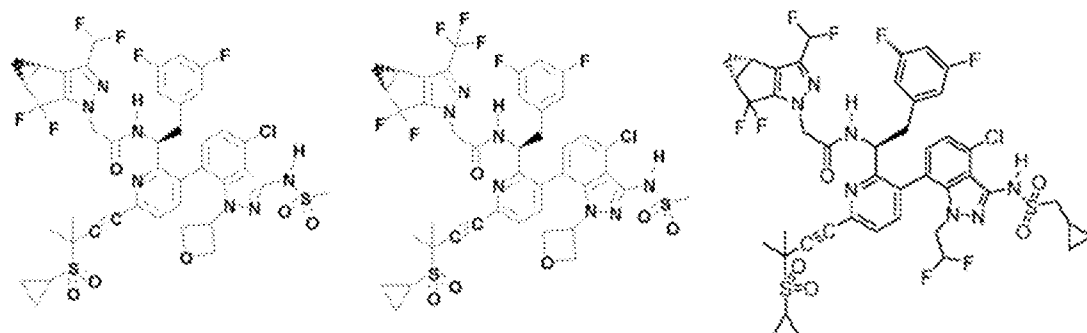
30

35



40

45



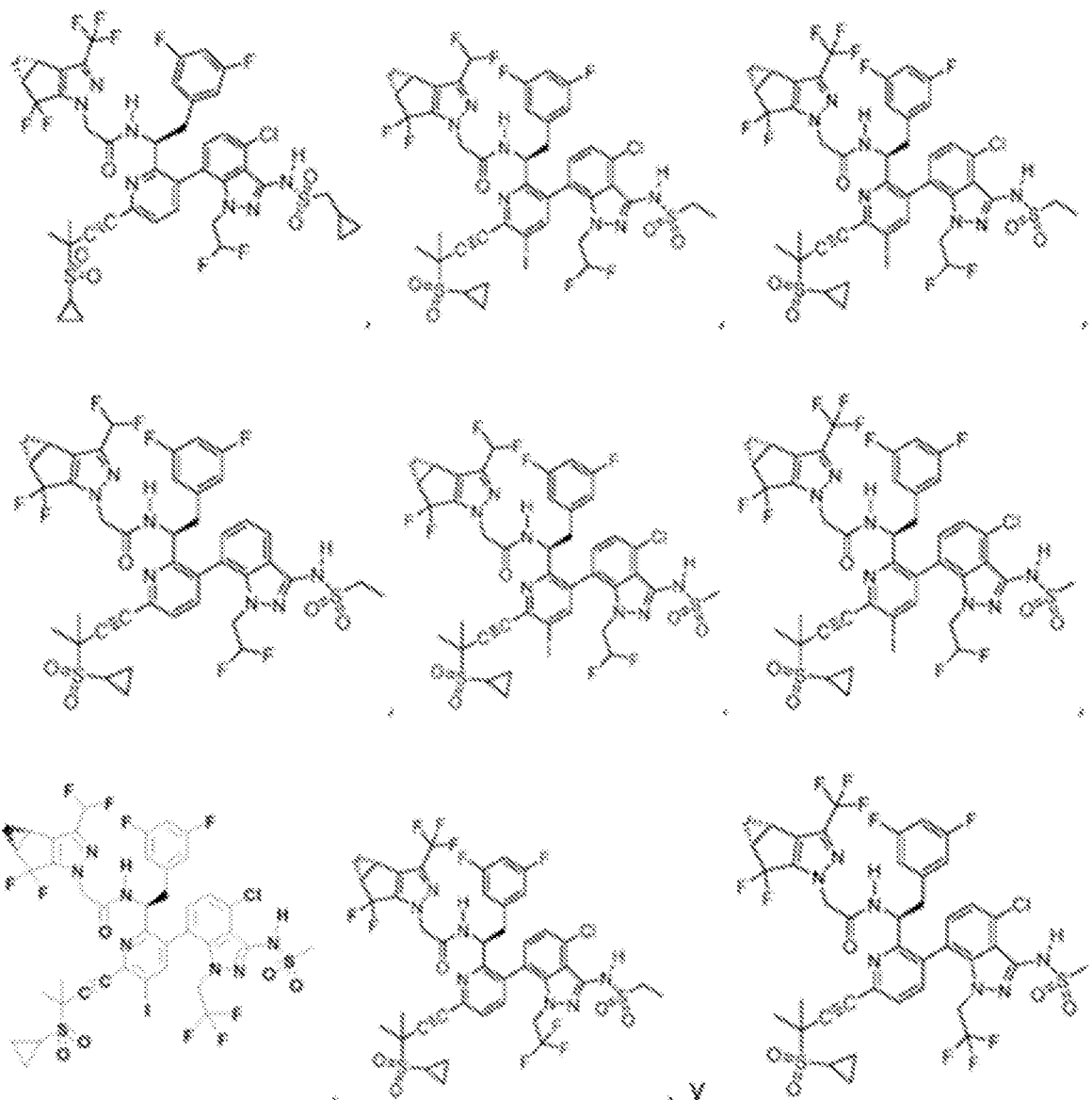
50

55

60

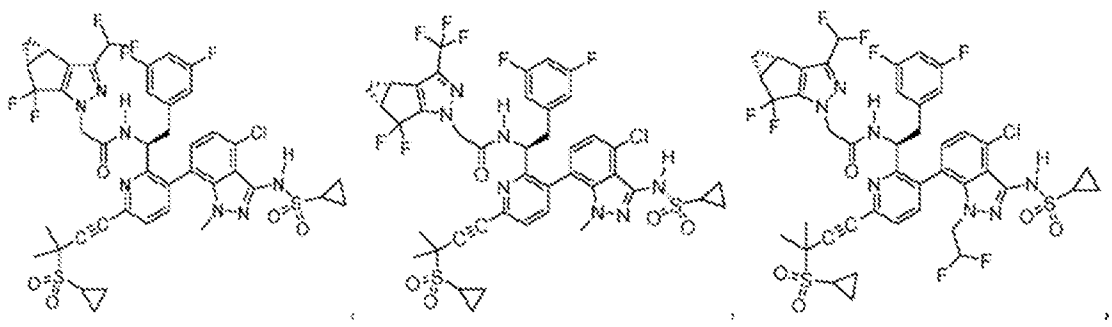
65

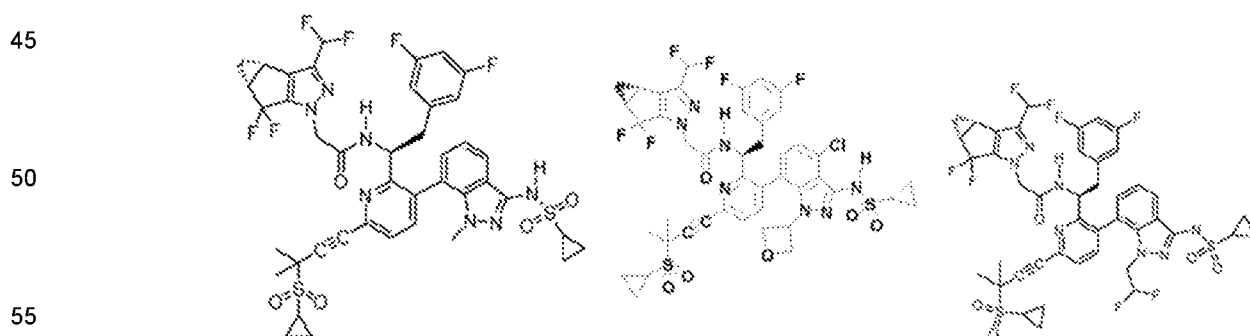
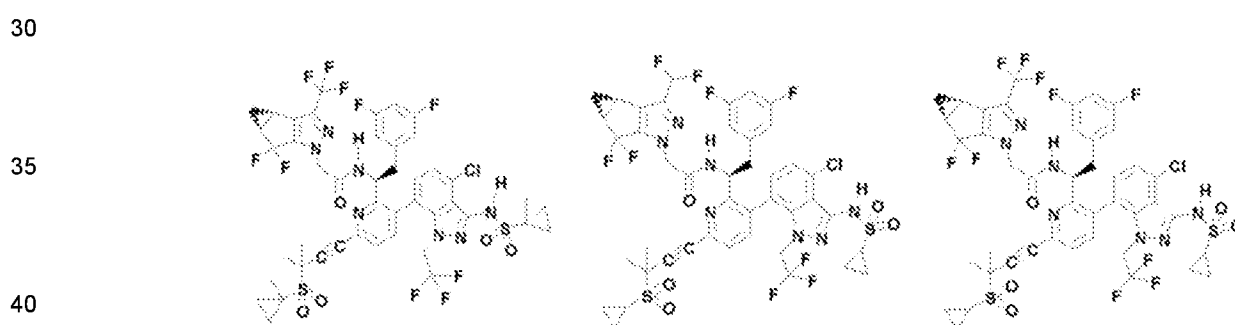
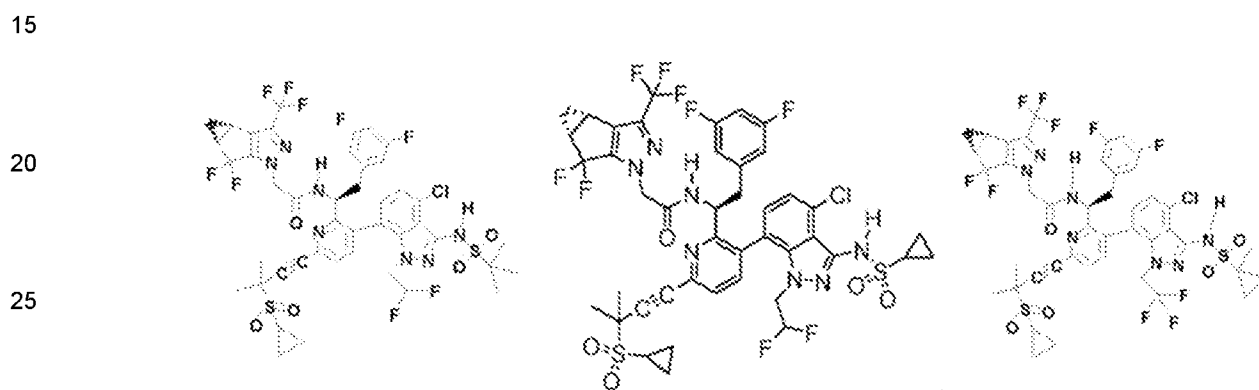
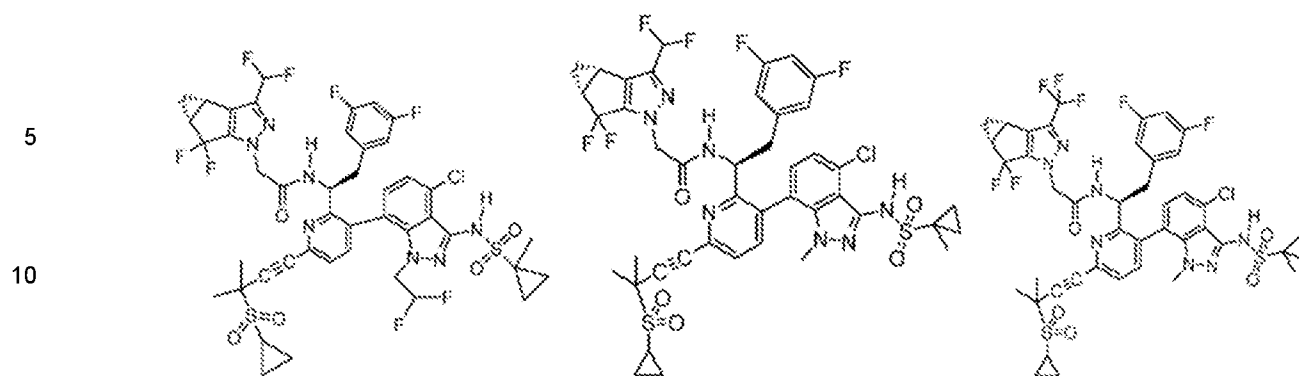
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0143] En algunas formas de realización, el compuesto de fórmula I se selecciona de:

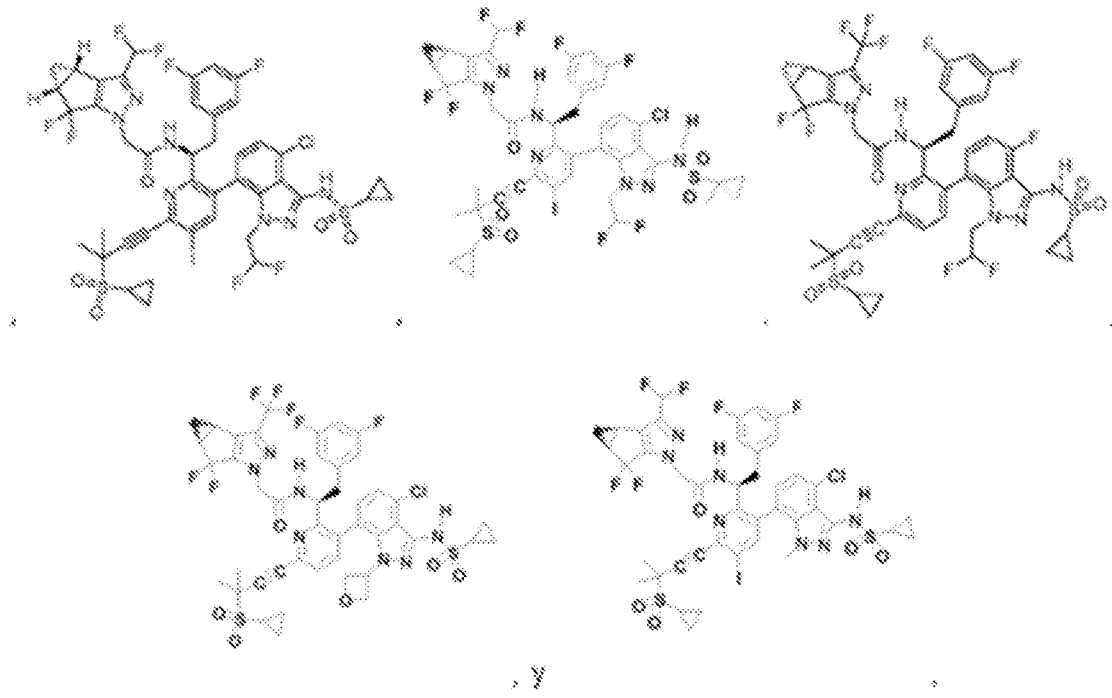




60

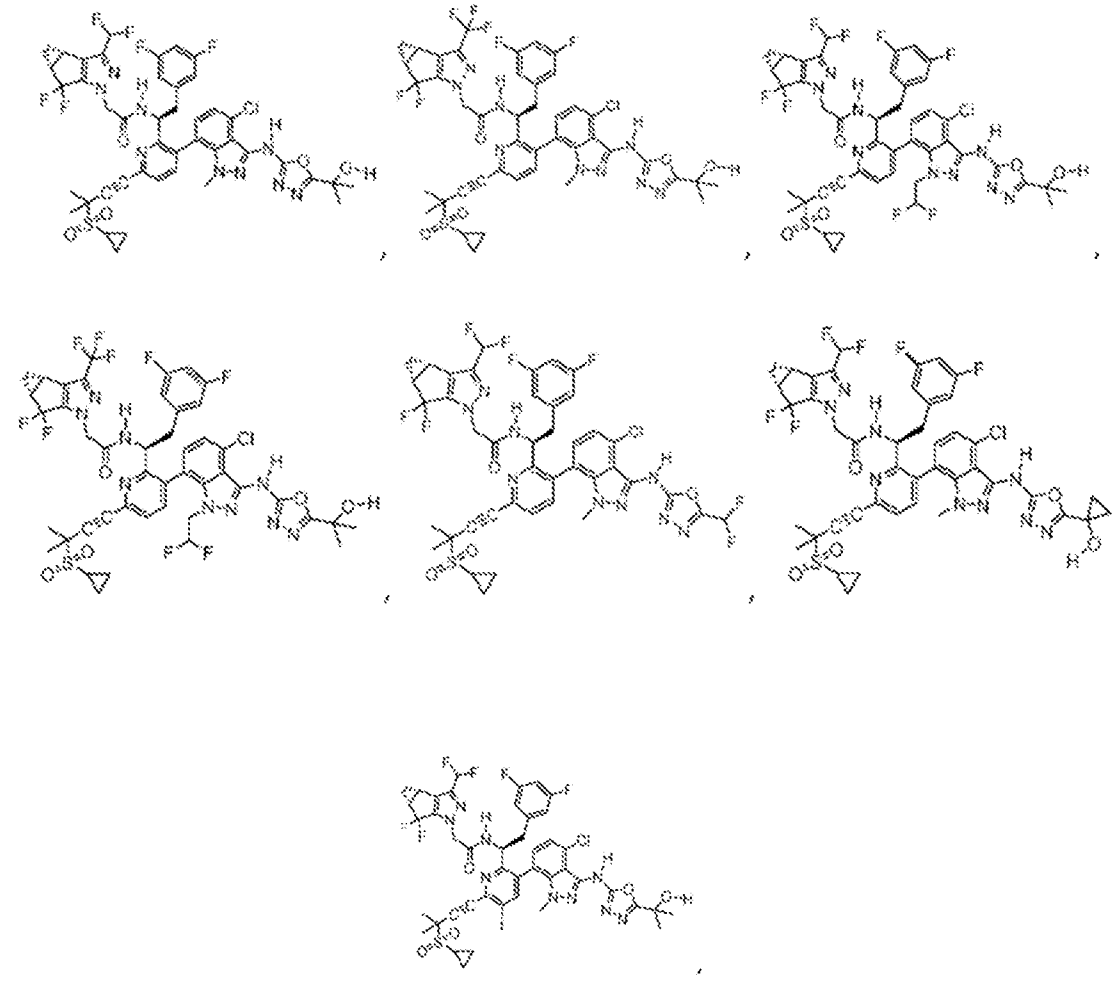
65

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

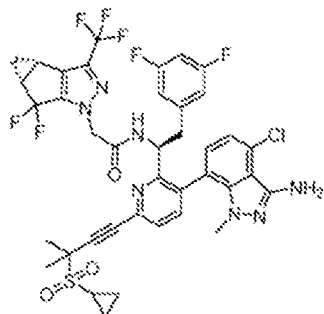
[0144] En algunas formas de realización, el compuesto de fórmula I se selecciona de:



y

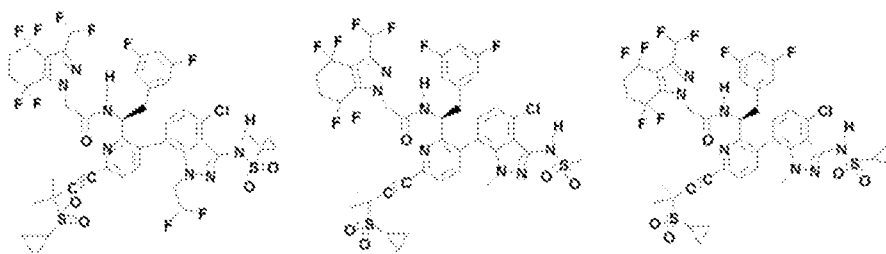
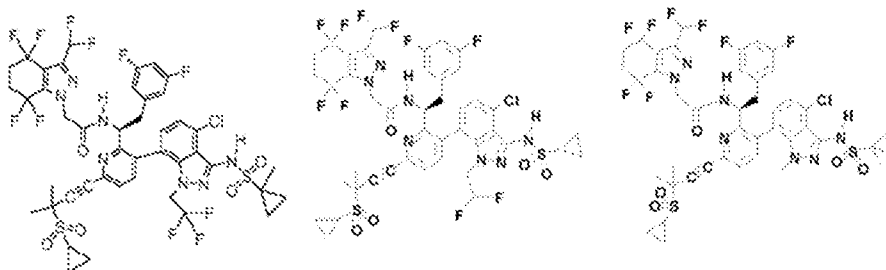
o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

[0145] En algunas formas de realización, el compuesto de fórmula I es:

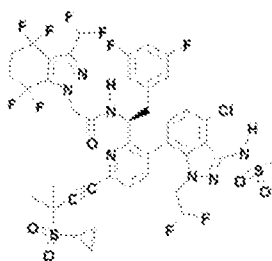


o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

[0146] En algunas formas de realización, el compuesto de fórmula I se selecciona de:



y

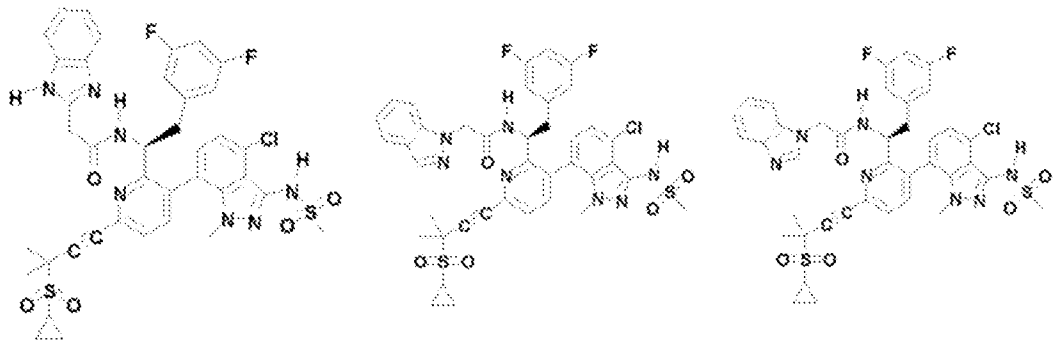


o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

[0147] En algunas formas de realización, el compuesto de fórmula I se selecciona de:

65

5



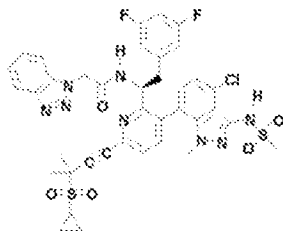
10

15

y

20

25

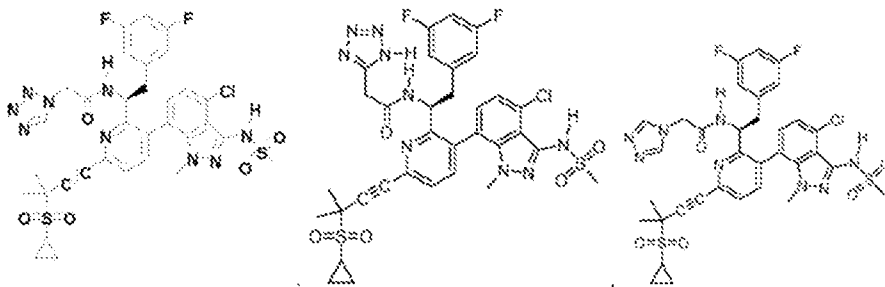


30

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

**[0148]** En algunas formas de realización, el compuesto de fórmula I se selecciona de:

35



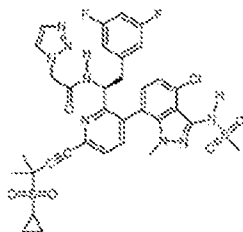
40

45

y

50

55



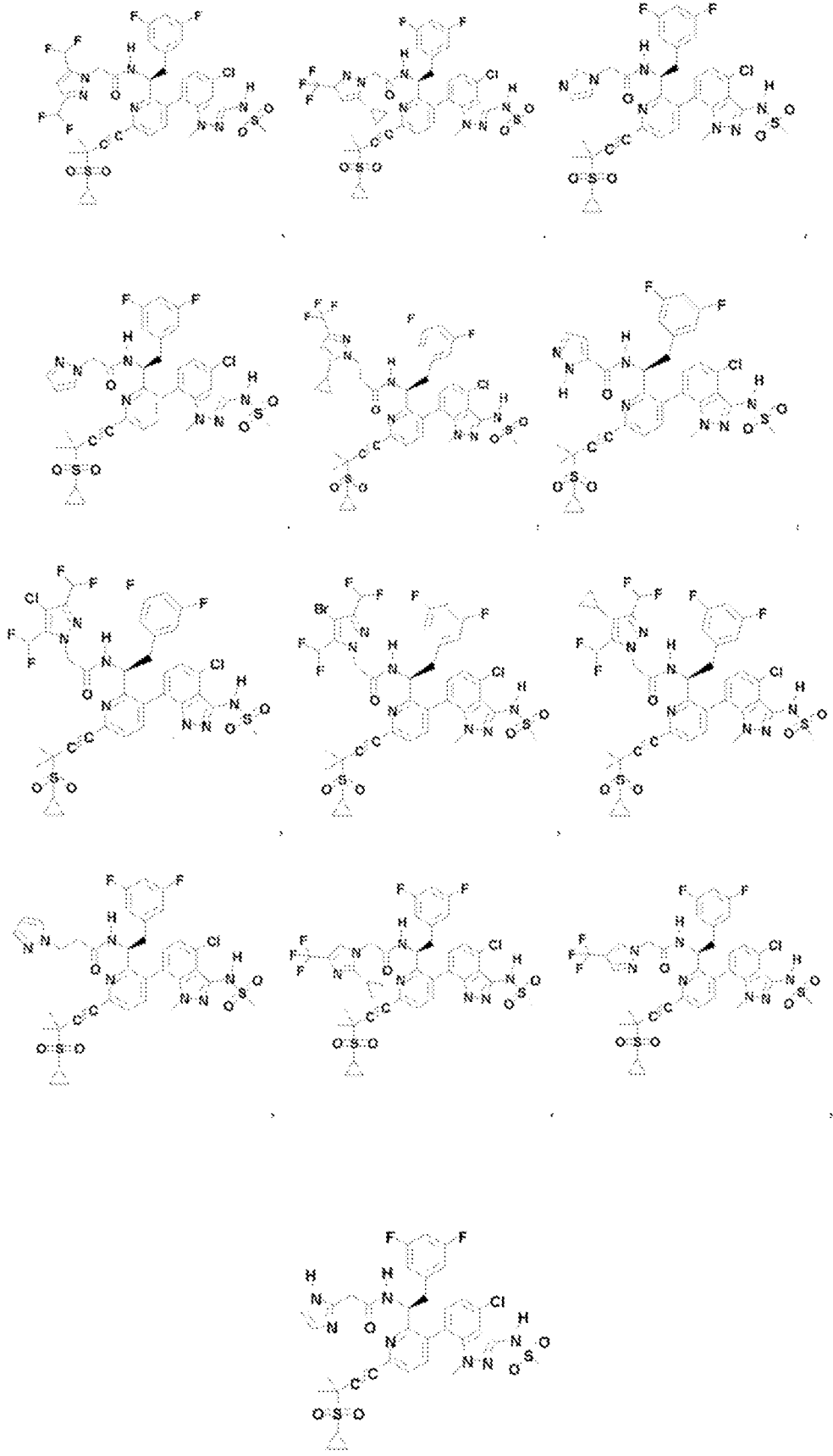
60

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

**[0149]** En algunas formas de realización, el compuesto de fórmula I se selecciona de:

65

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



y

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

**III. Terapia de combinación**

- 5 **[0150]** En algunas formas de realización, la invención proporciona un compuesto para usar en un método para prevenir o tratar una infección por VIH, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales que son adecuados para tratar una infección por VIH.
- 10 **[0151]** Un compuesto como se describe en el presente documento (p. ej., un compuesto de cualquiera de las fórmulas I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij e Ik, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) puede combinarse con uno o más agentes terapéuticos adicionales en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (p. ej., de 1 mg a 5 mg, de 5 mg a 10 mg, de 10 mg a 50 mg, de 50 mg a 100 mg, de 100 mg a 300 mg).
- 15 **[0152]** En algunas formas de realización, se proporciona un compuesto para usar en un método para tratar o prevenir una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, que comprende administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o un compuesto farmacéuticamente sal aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales.
- 20 **[0153]** En algunas formas de realización, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con al menos un agente terapéutico adicional y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, el agente terapéutico usado en combinación con el compuesto descrito en el presente documento puede ser cualquier agente anti-VIH.
- 25 **[0154]** En algunas formas de realización, se proporcionan agentes farmacéuticos combinados que comprenden un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales.
- 30 **[0155]** En algunas formas de realización, en el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con al menos un agente terapéutico adicional y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 35 **[0156]** En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional puede ser un agente anti-VIH. Por ejemplo, en algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH (inhibidores de la proteasa del VIH), inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa nucleótidos del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, inhibidores de la entrada del VIH (p. ej., inhibidores de CCR5, inhibidores de gp41 (es decir, inhibidores de fusión) e inhibidores de la unión de CD4), inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, G6PD y NADH- inhibidores de la oxidasa, inhibidores de la polimerización de la cápside adicionales o compuestos disruptores de la cápside como los descritos en los documentos US 2013/0165489 (University of Pennsylvania) y WO 2013/006792 (Pharma Resources), potenciadores farmacocinéticos, inhibidores de la maduración del VIH, agentes reversores de la latencia, terapias, 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 peptidilprolil cis-trans isomerasa A, inhibidores de la proteína disulfuro isomerasa, complemento Antagonistas del receptor C5a, inhibidor de la ADN metiltransferasa, moduladores del gen Vif del VIH, antagonistas de la dimerización del Vif, inhibidores del factor de infectividad viral del VIH-1, inhibidores de la proteína TAT, moduladores Nef del VIH-1, moduladores de la tirosina quinasa Hck, quinasa-3 de linaje mixto (MLK-3) inhibidores, inhibidores del empalme del VIH-1, inhibidores de la proteína Rev, antagonistas de la integrina, inhibidores de la nucleoproteína, moduladores del factor de empalme, moduladores de la proteína 1 que contiene el dominio COMM, inhibidores de la ribonucleasa H del VIH, moduladores de la retrociclina, inhibidores de la CDK-9, inhibidores de la ICAM-3 dendrítica que no integrina 1, inhibidores de la proteína GAG del VIH, inhibidores de la proteína POL del VIH, moduladores del factor H del complemento, inhibidores de la ubiquitina ligasa, inhibidores de la desoxicitidina quinasa, inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina, estimuladores de la proproteína convertasa PC9, inhibidores de la ARN helicasa DDX3X dependiente de ATP, inhibidores del complejo cebador de la transcriptasa inversa, terapia génica del VIH, vacunas contra el VIH y combinaciones de las mismas.
- 50 **[0157]** En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional se selecciona de inmunomoduladores, agentes inmunoterapéuticos, conjugados de anticuerpo y fármaco, modificadores de genes, editores de genes (como CRISPR/Cas9, nucleasas con dedos de zinc, homing, nucleasas sintéticas, TALEN) y terapias celulares como el receptor de antígeno quimérico de células T, CAR-T (p. ej., YESCARTA® (axicabtagene ciloleucel)), y receptores de células T modificados genéticamente, TCR-T.
- 60 **[0158]** En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en medicamentos combinados para el VIH, otros medicamentos para tratar el VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio no
- 65

catalítico (o alostérico) del VIH., inhibidores de la entrada (fusión) del VIH, inhibidores de la maduración del VIH, agentes que revierten la latencia, inhibidores adicionales de la cápside, terapias inmunológicas, inhibidores de PI3K, anticuerpos contra el VIH y anticuerpos biespecíficos, y proteínas terapéuticas “similares a anticuerpos” y combinaciones de los mismos.

5

#### Medicamentos combinados contra el VIH

**[0159]** Los ejemplos de medicamentos combinados incluyen ATRIPLA® (efavirenz, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); COMPLERA® (EVIPLERA®, rilpivirina, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); TRUVADA® (tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina; TDF+FTC); DESCOVY® (tenofovir alafenamida y emtricitabina); ODEFSEY® (tenofovir alafenamida, emtricitabina y rilpivirina); GENVOYA® (tenofovir alafenamida, emtricitabina, cobicistat y elvitegravir); darunavir, hemifumarato de alafenamida de tenofovir, emtricitabina y cobicistat; efavirenz, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato; lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato; tenofovir y lamivudina; alafenamida de tenofovir y emtricitabina; hemifumarato de alafenamida de tenofovir y emtricitabina; hemifumarato de tenofovir alafenamida, emtricitabina y rilpivirina; hemifumarato de tenofovir alafenamida, 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 lamivudina; ABC+AZT+3TC); atazanavir y cobicistat; sulfato de atazanavir y cobicistat; sulfato de atazanavir y ritonavir; darunavir y cobicistat; dolutegravir y rilpivirina; clorhidrato de dolutegravir y rilpivirina; dolutegravir, sulfato de abacavir y lamivudina; lamivudina, nevirapina y zidovudina; raltegravir y lamivudina; doravirina, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato; doravirina, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato; dolutegravir + lamivudina, lamivudina + abacavir + zidovudina, lamivudina + abacavir, lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato, lamivudina + zidovudina + nevirapina, lopinavir + ritonavir, lopinavir + ritonavir + abacavir + lamivudina, lopinavir + ritonavir + zidovudina + lamivudina, tenofovir + lamivudina, y tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina + clorhidrato de rilpivirina, lopinavir, ritonavir, zidovudina y lamivudina; Vacc-4x y romidepsina; y APH-0812.

25

#### Otros medicamentos contra el VIH

**[0160]** Ejemplos de otros medicamentos para tratar el VIH incluyen acemannan, alisporivir, BanLec, deferiprona, Gamimune, metenkefalin, naltrexona, Prolastin, REP 9, RPI-MN, VSSP, H1viral, SB-728-T, ácido 1,5-dicafeoilquinico, rHIV7-shITAR-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, OMI-3100, IND-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.

35

#### Inhibidores de la proteasa del VIH

**[0161]** Los ejemplos de inhibidores de la proteasa del VIH incluyen amprenavir, atazanavir, brecanavir, darunavir, fosamprenavir, fosamprenavir cálcico, 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.

40

#### Inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH

**[0162]** Los ejemplos de inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH incluyen dapivirina, delavirdina, mesilato de delavirdina, doravirina, efavirenz, etravirina, lentinan, nevirapina, rilpivirina, AIC-292, KM-023, PC-1005 y VM-1500.

45

**[0163]** Los ejemplos de nucleósidos o nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH incluyen adefovir, adefovir dipivoxil, azvudina, emtricitabina, tenofovir, tenofovir alafenamida, tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, VIDEX® y VIDEX EC® (didanosina, ddl), estavudina, zalcitabina, zidovudina, GS-9131, GS-9148 y KP-1461.

50

#### Inhibidores de la integrasa del VIH

**[0164]** Los ejemplos de inhibidores de la integrasa del VIH incluyen elvitegravir, curcumina, derivados de la curcumina, ácido achicórico, derivados del ácido achicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados del ácido 3,5-dicafeoilquinico, 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, cabotegravir (inyectable de acción prolongada), derivados de dicetoquinolina-4-1, inhibidor de integrasa-LEDGF, ledgins, M-522, M-532, NSC-310217, NSC-371056, NSC-48240, NSC-642710, NSC-699171, NSC-699172, NSC-699173, NSC-699174, ácido estilbenodisulfónico, T-169 y cabotegravir.

60

**[0165]** Ejemplos de sitios no catalíticos del VIH, o inhibidores alostéricos de la integrasa (NCINI) incluyen CX-05045, CX-05168 y CX-14442.

65

Inhibidores de entrada del VIH

[0166] Los ejemplos de inhibidores de la entrada (fusión) del VIH incluyen cenicriviroc, inhibidores de CCR5, inhibidores de gp41, inhibidores de unión de CD4, inhibidores de gp120 e inhibidores de CXCR4.

[0167] Los ejemplos de inhibidores de CCR5 incluyen aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, cenicriviroc, PRO-140, adaptavir (RAP-101), nifeviroc (TD-0232), anticuerpos biespecíficos anti-GP120/CD4 o CCR5, B-07, MB-66, polipéptido C25P, TD-0680 y vMIP (Haimipu).

[0168] Los ejemplos de inhibidores de gp41 incluyen albuvirtida, enfuvirtida, BMS-986197, enfuvirtida biobetter, enfuvirtida biosimilar, inhibidores de la fusión del VIH-1 (P26-Bapc), ITV-1, ITV-2, ITV-3, ITV-4, trímero PIE-12 y sifuvirtida.

Ejemplos de inhibidores de la unión de CD4 incluyen ibalizumab y análogos de CADA.

Ejemplos de inhibidores de gp120 incluyen Radha-108 (receptor) 3B3-PE38, BanLec, nanomedicina basada en bentonita, fostemsavir trometamina, IQP-0831 y BMS-663068.

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

Inhibidores de la maduración del VIH

[0169] Los ejemplos de inhibidores de la maduración del VIH incluyen BMS-955176 y GSK-2838232.

Agentes de inversión de latencia

[0170] Los ejemplos de agentes que revierten la latencia incluyen inhibidores de histona desacetilasa (HDAC), inhibidores de proteasoma como velcade, activadores de proteína quinasa C (PKC), inhibidores de BET-bromodominio<sub>4</sub> (BRD4), ionomicina, PMA, SAHA (ácido suberanilohidroxámico o suberoil, anilida, y ácido hidroxámico), IL-15, JQ1, disulfiram, anfotericina B e inhibidores de ubiquitina tales como análogos de largazol y GSK-343.

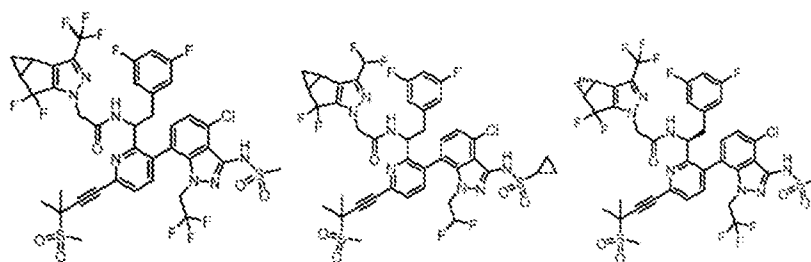
[0171] Los ejemplos de inhibidores de HDAC incluyen romidepsina, vorinostat y panobinostat.

[0172] Los ejemplos de activadores de PKC incluyen indolactama, prostratina, ingenol B y DAG-lactonas.

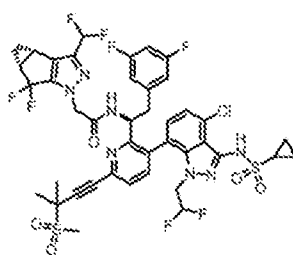
Inhibidores de la cápside del VIH

[0173] Los ejemplos de inhibidores de la cápside adicionales incluyen inhibidores de la polimerización de la cápside o compuestos disruptores de la cápside, inhibidores de la nucleocápside p7 (NCp7) del VIH como azodicarbonamida, inhibidores de la proteína de la cápside p24 del VIH, AVI-621, AVI-101, AVI-201, AVI-301 y AVI- Serie CAN1-15.

[0174] En algunas formas de realización, los ejemplos de inhibidores de la cápside adicionales incluyen:

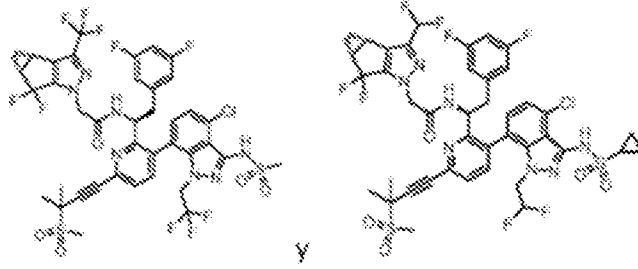


y



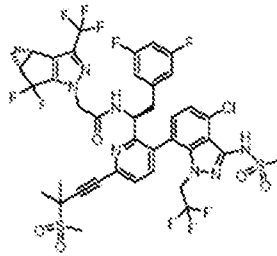
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0175] En algunas formas de realización, el inhibidor adicional de la cápside se selecciona de:



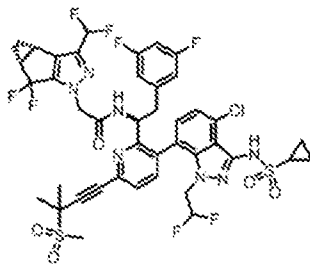
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0176] En algunas formas de realización, el inhibidor adicional de la cápside es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0177] En algunas formas de realización, el inhibidor adicional de la cápside es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Terapias de base inmunológica

[0178] Los 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 de la proteína de muerte celular programada 1 (Pd-1); moduladores de ligando 1 de muerte programada (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; hidroxiourea; micofenolato mofetilo (MPA) y su derivado de éster micofenolato mofetilo (MMF); ribavirina; rintatolimod, polímero polietilenimina (PEI); gepón; rintatolimod; IL-12; WF-10; VGV-1; MOR-22; BMS-936559; CYT-107, proteína de fusión interleucina-15/Fc, normferón, peginterferón alfa-2a, peginterferón alfa-2b, interleucina-15 recombinante, RPI-MN, GS-9620, moduladores STING, moduladores RIG-I, moduladores NOD2 e IR-103.

Inhibidores de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)

[0179] Los ejemplos de inhibidores de PI3K incluyen idelalisib, alpelisib, buparlisib, orotato de CAI, copanlisib, duvelisib, gedatolisib, neratinib, panulisib, perfosina, 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.

## Antagonistas alfa-4/beta-7

**[0180]** Los ejemplos de antagonistas de la integrina alfa-4/beta-7 incluyen PTG-100, TRK-170, abrilumab, etrolizumab, carotegrast metil y vedolizumab.

## Anticuerpos del VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos"

**[0181]** Los ejemplos de anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos" incluyen DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, derivados Fab, bnAB (anticuerpos VIH-1 ampliamente neutralizantes), BMS- 936559, TMB -360, y aquellos dirigidos a la gp120 o gp41 del VIH, moléculas reclutadoras de anticuerpos dirigidas al VIH, anticuerpos monoclonales anti-CD63, anticuerpos anti-GB del virus C, anti-GP120/CD4, anticuerpos biespecíficos CCR5, anticuerpos anti-nef de dominio único, anticuerpo anti-Rev, anticuerpos anti-CD18 derivados de camélidos, anticuerpos anti-ICAM-1 derivados de camélidos, DCVax-001, anticuerpos dirigidos contra gp140, anticuerpos terapéuticos contra el VIH basados en gp41, mAb recombinantes humanos (PGT-121), ibalizumab, Immuglo, MB- 66.

**[0182]** En algunas formas de realización, los ejemplos de aquellos que se dirigen al VIH de tal manera incluyen bavituximab, UB-421, C2F5, 2G12, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 8ANC195, 3BNC117, 3BNC60, 10-1074, PGT145, PGT121, PGT-151, PGT-133, MDX010 (ipilimumab), DH511, N6, VRC01 PGDM1400, A32, 7B2, 10E8, 10E8v4, CAP256-VRC26.25, DRVIA7, VRC- 07-523, VRC-HIVMAB080-00-AB, VRC-HIVMAB060- 00-AB, MGD-014 y VRC07. Los ejemplos de anticuerpos biespecíficos contra el VIH incluyen MGD014.

## Potenciadores farmacocinéticos

**[0183]** Los ejemplos de potenciadores farmacocinéticos incluyen cobicistat y ritonavir.

## Agentes terapéuticos adicionales

**[0184]** Ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen 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 (Universidad de Pensilvania), 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) y WO 2013/091096 (Boehringer Ingelheim).

## Vacunas contra el VIH

**[0185]** Los ejemplos de vacunas contra el VIH incluyen vacunas peptídicas, vacunas de proteínas de subunidades recombinantes, vacunas de vectores vivos, vacunas de ADN, vacunas peptídicas derivadas de CD4, combinaciones de vacunas, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), vacuna monomérica gp120 VIH-1 subtipo C, Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, adenovirus-5 recombinante de ADN multiciclado (rAdS), Pennvax-G, Pennvax-GP, vacuna contra el VIH-TriMix-ARNm, VIH-LAMP -vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, vacunas con adyuvante poli-ICLC, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), gp140[delta]V2.TV1+MF-59, vacuna rVSVIN HIV-1 gag, vacuna SeVGag, AT-20, DNK-4, ad35-Grin/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNAHIV-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 como la vacuna de pseudovirión, CombiVICHvac, vacuna de fusión LFn-p24 B/C, vacuna de ADN basada en GTU, vacuna de ADN gag/pol/nef/env del VIH, vacuna de VIH anti-TAT, vacuna de polipéptidos conjugados, vacunas de células dendríticas, vacuna de ADN basada en gag, GI-2010, vacuna gp41 HIV-1, vacuna HIV (adyuvante PIKA), vacunas peptídicas híbridas de epítipo i-key/MHC clase II, ITV-2, ITV-3, ITV-4, LIPO-5, vacuna Env multiclase, vacuna MVA, Pennvax-GP, vacuna gag del VIH del vector HCMV deficiente en pp71, vacuna de péptido recombinante (infección por VIH), NCI, vacuna contra el VIH rgp160, vacuna contra el VIH RNActive, SCB-703, vacuna Tat Oyi, TBC-M4, vacuna terapéutica contra el VIH, UBI VIH gp120, Vacc-4x + romidepsina, variante de la vacuna polipeptídica gp120, vacuna rAd5 gagpol env A/B/C, DNA.HTI y MVA.HTI.

## Terapia combinada de VIH

**[0186]** En una forma de realización particular, un compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de ATRIPLA® (efavirenz, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); COMPLERA® (EVIPLERA® y rilpivirina, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); TRUVADA® (tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina; TDF +FTC); DESCOVY® (tenofovir alafenamida y emtricitabina); ODEFSEY® (tenofovir alafenamida, emtricitabina y rilpivirina); GENVOYA® (tenofovir alafenamida,

emtricitabina, cobicistat y elvitegravir); adefovir; adefovir dipivoxil; cobicistat; emtricitabina; tenofovir; tenofovir disoproxil; fumarato de disoproxil de tenofovir; tenofovir alafenamida; hemifumarato de tenofovir alafenamida; TRIUMEQ® (dolutegravir, abacavir y lamivudina); dolutegravir, sulfato de abacavir y lamivudina; raltegravir; raltegravir y lamivudina; maraviroc; enfuvirtida; ALUVIA® (KALETRA®, lopinavir y ritonavir); COMBIVIR® (zidovudina y lamivudina; AZT +3TC); EPZICOM® (LIVEXA®, sulfato de abacavir y lamivudina; ABC+3TC); TRIZIVIR® (sulfato de abacavir, zidovudina y lamivudina; ABC+AZT+3TC); rilpivirina; clorhidrato de rilpivirina; sulfato de atazanavir y cobicistat; atazanavir y cobicistat; darunavir y cobicistat; atazanavir; sulfato de atazanavir; dolutegravir; elvitegravir; ritonavir; sulfato de atazanavir y ritonavir; darunavir; lamivudina; prolastina; fosamprenavir; fosamprenavir cálcico efavirenz; etravirina; nelfinavir; mesilato de nelfinavir; interferón; didanosina; estavudina; indinavir; sulfato de indinavir; tenofovir y lamivudina; zidovudina; nevirapina; saquinavir; mesilato de saquinavir; aldesleukina; zalcitabina; tipranavir; amprenavir; delavirdina; mesilato de delavirdina; Radha-108 (receptol); lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato; efavirenz, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato; fosfazida; lamivudina, nevirapina y zidovudina; abacavir; y sulfato de abacavir.

**[0187]** Un experto 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.

**[0188]** En algunas formas de realización, un compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se combina con un nucleósido o nucleótido inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH y un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH. En otra forma de realización específica, un compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se combina con un nucleósido o nucleótido inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH y un compuesto inhibidor de la proteasa del VIH. En una forma de realización adicional, un compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se combina con un inhibidor de nucleósido o nucleótido de la transcriptasa inversa del VIH, un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH y un potenciador farmacocinético. En ciertas formas de realización, un compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se combina con al menos un nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH, un inhibidor de la integrasa y un potenciador farmacocinético. En otra forma de realización, un compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se combina con dos nucleósidos o nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH.

**[0189]** En una forma de realización particular, un compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se combina con GS-9131, MK-8591, sulfato de abacavir, bictegravir, tenofovir, disoproxil de tenofovir, fumarato de disoproxil de tenofovir, hemifumarato de disoproxil de tenofovir, alafenamida de tenofovir o hemifumarato de tenofovir alafenamida, o una combinación de los mismos.

**[0190]** En una forma de realización particular, un compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se combina con bictegravir, GS-9131, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida hemifumarato, o una combinación de los mismos.

**[0191]** En una forma de realización particular, un compuesto descrito en este documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, es combinado con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en sulfato de abacavir, bictegravir, GS-9131, tenofovir, tenofovir disoproxil, fumarato de disoproxil de tenofovir, alafenamida de tenofovir y hemifumarato de alafenamida de tenofovir, o una combinación de los mismos, y un segundo agente terapéutico adicional agente seleccionado del grupo que consiste en emtricitabina y lamivudina.

**[0192]** En una forma de realización particular, un compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en bictegravir, GS-9131, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida y hemifumarato de tenofovir alafenamida, o una combinación de los mismos, y un segundo agente terapéutico adicional, en el que el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina.

**[0193]** En algunas formas de realización, un compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se combina con 40-60 mg de bictegravir, 20-70 mg de GS-9131, 5-30 mg de fumarato de alafenamida de tenofovir, hemifumarato de alafenamida de tenofovir o alafenamida de tenofovir y 200 mg de emtricitabina. En algunas formas de realización, un compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se combina con 1-3, 3-5, 5-10; 5-15; 5-20; 5-25; 25-30; 20-30; 15-30; o 10-30 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato o tenofovir alafenamida y/o 200 mg de emtricitabina. En algunas formas de realización, un compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se combina con 30-50, 50-75, 75-100; 100-150; 150-200; 250-300; 350-400; 400-450; 450-500; o 500-550 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato o tenofovir alafenamida y/o 200 mg de emtricitabina. En algunas formas de realización, un compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se combina con 500-750, 750-1000, 1000-1500, 1500-2000, 2000-2500 mg de fumarato de alafenamida de tenofovir, hemifumarato de alafenamida de tenofovir o alafenamida de tenofovir y/o 200 mg de emtricitabina. En algunas formas de realización, un compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se combina con 10 mg de fumarato de alafenamida de tenofovir, hemifumarato de alafenamida de tenofovir o alafenamida de tenofovir y 200 mg de emtricitabina. En algunas formas de realización, un

5 compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se combina con 25 mg de fumarato de alafenamida de tenofovir, hemifumarato de alafenamida de tenofovir o alafenamida de tenofovir y 200 mg de emtricitabina. En algunas formas de realización, un compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se combina con 50 mg de bictegravir. Un compuesto como se describe en el presente documento (p. ej., un compuesto de cualquiera de las fórmulas I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij e Ik, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) puede combinarse con los agentes proporcionados en el presente documento en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (p. ej., de 50 mg a 300 mg de compuesto) como si cada combinación de dosificaciones se enumerara específica e individualmente.

10 **[0194]** En algunas formas de realización, un compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se combina con 200-400 mg de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato o tenofovir disoproxil y 200 mg de emtricitabina. En algunas formas de realización, un compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se combina con 200-250; 200-300; 200-350; 250-350; 250-400; 350-400; 300-400; o 250-400 mg de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato o tenofovir disoproxil y 200 mg de emtricitabina. En algunas formas de realización, un compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se combina con 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato o tenofovir disoproxil y 200 mg de emtricitabina. Un compuesto como se describe en el presente documento (p. ej., un compuesto de cualquiera de las fórmulas I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij e Ik, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) puede combinarse con los agentes proporcionados en el presente documento en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (p. ej., de 50 mg a 300 mg de compuesto) como si cada combinación de dosificaciones se enumerara específica e individualmente.

20 **[0195]** En algunas formas de realización, se proporcionan kits que comprenden un compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con uno o más (p. ej., uno, dos, tres, uno o dos o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales.

Terapia combinada de control de la natalidad (anticonceptivo)

30 **[0196]** Los agentes terapéuticos utilizados para el control de la natalidad (anticonceptivos) incluyen acetato de ciproterona, desogestrel, dienogest, drospirenona, valerato de estradiol, etinilestradiol, etinodiol, etonogestrel, levomefolato, levonorgestrel, lynestrenol, acetato de medroxiprogesterona, mestranol, mifepristona, misoprostol, acetato de nomegestrol, norelgestromina, no retindrona, noretinodrel, norgestimato, ormeloxifeno, acetato de segestersona, acetato de ulipristal y cualquier combinación de los mismos.

35 Terapia Génica y Terapia Celular

40 **[0197]** Terapia Génica y Terapia Celular incluyendo la modificación genética para silenciar un gen; enfoques genéticos para matar directamente las células infectadas; la infusión de células inmunitarias diseñadas para reemplazar la mayor parte del propio sistema inmunitario del paciente para mejorar la respuesta inmunitaria a las células infectadas, o activar el propio sistema inmunitario del paciente para eliminar las células infectadas, o encontrar y eliminar las células infectadas; enfoques genéticos para modificar la actividad celular para alterar aún más la respuesta inmune endógena contra la infección.

45 **[0198]** Los ejemplos de terapia con células dendríticas incluyen AGS-004.

Editores de genes

50 **[0199]** El sistema de edición del genoma se selecciona del grupo que consta de: un sistema CRISPR/Cas9, un sistema de nucleasas con dedos de zinc, un sistema TALEN, un sistema de endonucleasas de búsqueda y un sistema de meganucleasas.

**[0200]** Los ejemplos de sistemas CRISPR/Cas9 dirigidos contra el VIH incluyen EBT101.

Terapia de células CAR-T

55 **[0201]** Una población de células efectoras inmunitarias diseñadas para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR), en el que CAR comprende un dominio de unión al antígeno del VIH. El antígeno del VIH incluye una proteína de la cubierta del VIH o una parte de la misma, gp120 o una parte de la misma, un sitio de unión de CD4 en gp120, el sitio de unión inducido por CD4 en gp120, N glicano en gp120, la V2 de gp120, la región proximal de la membrana en gp41. La célula efectora inmunitaria es una célula T o una célula NK. En algunas formas de realización, la célula T es una célula T CD4+, una célula T CD8+ o una combinación de las mismas.

60 **[0202]** Los ejemplos de CAR-T de VIH incluyen VC-CAR-T.

65 Terapia de células TCR-T

**[0203]** Las células TCR-T están diseñadas para atacar los péptidos derivados del VIH presentes en la superficie de las células infectadas por virus.

5 **[0204]** En algunas formas de realización, uno o más de los compuestos descritos en el presente documento se combinan con uno o más de otros agentes terapéuticos activos en una forma de dosificación unitaria para la administración simultánea o secuencial a un paciente. En ciertas formas de realización, se proporciona una composición farmacéutica que incluye uno o más de los compuestos descritos en este documento combinados con uno o más agentes terapéuticos activos. En ciertas formas de realización, los compuestos descritos en el presente documento se combinan con uno o más agentes terapéuticos activos en una forma de dosificación sólida. La terapia de combinación se puede administrar como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones.

15 **[0205]** En algunas formas de realización, uno o más de los compuestos descritos en el presente documento se administran conjuntamente con uno o más de otros agentes terapéuticos activos. La coadministración de un compuesto descrito en este documento con uno o más agentes terapéuticos activos generalmente se refiere a la administración simultánea o secuencial de un compuesto descrito en este documento y uno o más agentes terapéuticos activos, de modo que las cantidades terapéuticamente efectivas de los descritos en este documento y uno o más ambos agentes terapéuticos activos están presentes en el cuerpo del paciente.

20 **[0206]** En otra forma de realización más, la presente solicitud proporciona un compuesto para usar en un método para tratar una infección por VIH que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales tales como los descritos anteriormente.

25 **[0207]** En algunas formas de realización, los compuestos para usar en los métodos descritos en el presente implican la administración antes y/o después de un evento que expondría al individuo al VIH o que de otro modo aumentaría el riesgo del individuo de contraer el VIH, por ejemplo, como profilaxis previa a la exposición (PrEP) y/o como profilaxis posterior a la exposición (PEP). Los ejemplos de eventos que podrían aumentar el riesgo de que una persona adquiriera el VIH incluyen, entre otros, no usar condones durante las relaciones sexuales anales con una pareja seropositiva o con una pareja cuyo estado serológico del VIH se desconoce; relaciones sexuales anales con más de 3 parejas sexuales; intercambio de dinero, regalos, albergue o drogas por sexo anal; sexo con pareja masculina y diagnóstico de infección de transmisión sexual; y falta de uso constante de condones con una pareja sexual que se sabe que es VIH positiva.

#### 35 IV. Formulaciones farmacéuticas

**[0208]** Los compuestos descritos en el presente documento se formulan con vehículos convencionales (p. ej., ingrediente inactivo o material excipiente) que se seleccionarán de acuerdo con la práctica habitual. Las tabletas contendrán excipientes que incluyen deslizantes, rellenos, aglutinantes y similares. Las formulaciones acuosas se preparan en forma estéril, y cuando están destinadas a una administración distinta a la oral, generalmente serán isotónicas. Todas las formulaciones contendrán opcionalmente excipientes como los establecidos en el Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986). Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes como EDTA, carbohidratos como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmethylcelulosa, ácido esteárico y similares. Una realización proporciona la formulación como una forma de dosificación sólida que incluye una forma de dosificación oral sólida. El pH de las formulaciones oscila entre 3 y 11, pero normalmente es de 7 a 10.

50 **[0209]** Si bien es posible que los ingredientes activos se administren solos, puede ser preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas (composiciones). Las formulaciones, tanto para uso veterinario como humano, de la invención comprenden al menos un ingrediente activo, como se define anteriormente, junto con uno o más vehículos aceptables y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos. El o los portadores deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuos para el receptor de la misma.

55 **[0210]** Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para las vías de administración anteriores. Las formulaciones pueden convencionalmente se presentarán en forma de dosificación unitaria y se puede preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en el campo de la farmacia. Las técnicas y formulaciones generalmente se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Dichos métodos incluyen el paso de asociar el ingrediente activo con ingredientes inactivos (p. ej., un vehículo, excipientes farmacéuticos, etc.) que constituyen uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto.

60 **[0211]** Las formulaciones descritas en el presente documento que son adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas que incluyen, entre otras, cápsulas, sellos o comprimidos, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo.

65

5 **[0212]** Las formulaciones farmacéuticas descritas en este documento comprenden uno o más compuestos descritos en este documento junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración pretendido. Cuando se usa para uso oral, por ejemplo, se pueden preparar comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas o oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas al uso oral se pueden preparar 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 saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar un sabor agradable al paladar. Son aceptables los comprimidos que contienen el ingrediente activo mezclado con un excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptable que es adecuado para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico o sódico, lactosa, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, povidona, fosfato cálcico o sódico; agentes de granulación y disgregación, tales como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas que incluyen la microencapsulación para retrasar la desintegración y la adsorción en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material retardador de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

20 **[0213]** La cantidad de ingrediente activo que se combina con los ingredientes inactivos para producir una forma de dosificación variará según el huésped tratado y el modo particular de administración. Por ejemplo, en algunas formas de realización, una forma de dosificación para administración oral a seres humanos contiene aproximadamente de 1 a 1000 mg de material activo formulado con una cantidad apropiada y conveniente de material portador (p. ej., ingrediente inactivo o material excipiente). En algunas formas de realización, una forma de dosificación (p. ej., para administración oral a humanos) contiene: de 1 mg a 1000 mg o de 3 mg a 1000 mg o de 5 mg a 1000 mg o de 10 mg a 1000 mg o de 50 mg a 1000 mg o de 100 mg a 1000 mg o de 200 mg a 1000 mg o de 300 mg a 1000 mg o de 10 mg a 800 mg o de 10 mg a 600 mg o de 10 mg a 500 mg o de 10 mg a 400 mg o de 10 mg a 300 mg o de 50 mg a 800 mg o de 100 mg a 600 mg o de 150 mg a 500 mg o de 200 mg a 400 mg o de 50 mg a 500 mg o de 10 mg a 300 mg o de 50 mg a 300 mg o de 10 mg a 200 mg o de 50 mg a 200 mg o de 100 mg a 300 mg o de 100 mg a 200 mg o de 200 mg a 300 mg de material activo (por ejemplo, un compuesto de cualquier de fórmulas I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij e Ik, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable). En algunas formas de realización, una forma de dosificación para administración oral a humanos contiene al menos cualquiera de 1, 3, 5, 10, 25, 50, 100, 150, 200, 250 o 300 mg y no más de 500 o 800 o 1000 mg de material activo (por ejemplo, de al menos 50 mg a no más de 500 mg). En algunas formas de realización, una forma de dosificación para administración oral a humanos contiene al menos cualquiera de 1, 3, 5, 10, 25, 50, 100, 150, 200, 250 o 300 mg o no más de 500 o 800 o 1000 mg de material activo. En algunas formas de realización, una forma de dosificación para administración oral a humanos contiene cualquiera de 1, 3, 5, 10, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 o 1000 mg de material activo. Se entiende que una forma de dosificación en una cantidad proporcionada en este documento puede administrarse a un paciente (p. ej., un ser humano que lo necesite) de acuerdo con un régimen de dosificación proporcionado en este documento, tal como dosificación una, dos o tres veces al día. En un aspecto, un régimen de dosificación prevé la administración de al menos 10 mg y no más de 1000 mg de material activo (p. ej., un compuesto de cualquiera de las fórmulas I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij e Ik, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) diariamente, y se entiende que la cantidad puede proporcionarse en cualquier forma de dosificación y cantidad adecuada (p. ej., 500 mg dos veces al día o 1000 mg una vez al día proporcionarían la misma cantidad de dosificación de 1.000 mg/día). La invención abarca la dosificación una vez al día a un individuo (p. ej., un ser humano que lo necesite) de una forma de dosificación del compuesto (p. ej., un compuesto de cualquiera de las fórmulas I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij e Ik, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) que contiene al menos 50 mg y no más de 300 mg del compuesto. En ciertas formas de realización, el material de soporte varía desde alrededor del 5 hasta alrededor del 95% de las composiciones totales (peso:peso).

50 **[0214]** Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, aquellos adecuados para administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

55 **[0215]** La invención proporciona además composiciones veterinarias que comprenden al menos un ingrediente activo como se define anteriormente junto con un vehículo veterinario.

60 **[0216]** Los vehículos veterinarios son materiales útiles con el fin de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que, por lo demás, son inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias pueden administrarse por vía oral, parenteral o por cualquier otra vía deseada.

65 **[0217]** La dosis efectiva del ingrediente activo depende al menos de la naturaleza de la afección que se está tratando, la toxicidad, si el compuesto se usa profilácticamente (dosis más bajas), el método de administración y la formulación farmacéutica, y la determinará el médico usando estudios de escalada de dosis.

## V. Vías de administración

**[0218]** Uno o más compuestos descritos en el presente documento (denominados en el presente documento ingredientes activos) se administran por cualquier vía apropiada para la afección a tratar. Las vías adecuadas incluyen oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural) y similares. En algunas formas de realización, uno o más compuestos descritos en el presente documento se administran por vía parenteral (p. ej., subcutánea, intramuscular). Se apreciará que la ruta preferida puede variar con, por ejemplo, la condición del receptor.

## VI. Régimen de dosificación

**[0219]** El compuesto, tal como un compuesto de cualquiera de las Fórmulas I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij e Ik, puede administrarse a un individuo de acuerdo con un régimen de dosificación eficaz para un período de tiempo o duración deseado, tal como diario (QD, BID, TID, etc.), al menos alrededor de un mes, al menos alrededor de 2 meses, al menos alrededor de 3 meses, al menos alrededor de 6 meses, o al menos alrededor de 12 meses o más. En una variación, el compuesto se administra en un programa diario o intermitente durante la vida del individuo.

**[0220]** La dosificación o frecuencia de dosificación de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij e Ik, puede ajustarse durante el curso del tratamiento, por ejemplo, en base a el juicio del médico que lo administra.

**[0221]** El compuesto se puede administrar a un individuo (p. ej., un ser humano) en una cantidad eficaz. En un aspecto, el compuesto se administra una vez al día. En un aspecto, el compuesto se administra dos veces al día. En un aspecto, el compuesto se administra tres veces al día. Se entiende que el compuesto puede administrarse en cualquier cantidad de dosificación proporcionada en el presente documento, tal como una cantidad de dosificación que proporcionaría una dosificación de al menos 10 mg/día y no más de 1000 mg/día. Se adopta la dosificación oral una vez al día, como mediante la administración de una forma de dosificación que contiene de 50 mg a 300 mg del compuesto.

## VII. Métodos y ejemplos

**[0222]** La síntesis de ciertos compuestos e intermedios utilizados para preparar compuestos se detallan en las siguientes secciones.

### Abreviaturas

**[0223]** La siguiente es una lista de abreviaturas y acrónimos utilizados en la aplicación:

	Abreviatura	Significado
	°C	Grado Celsius
	CH <sub>3</sub> CN	Acetonitrilo
40	d	Doblete
	dd	Doblete de dobletes
	DCE	1,2-dicloroetano
	DCM	Diclorometano
	DEAD	Azodicarboxilato de dietilo
45	DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
	DIPEA/DIEA	N,N-diisopropiletilamina
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DME	1,2-dimetoxietano
	DMF	dimetilformamida
50	DMSO	Dimetilsulfóxido
	equiv/eq	Equivalentes
	ESI	Ionización por electropulverización
	Ac	Acetato
	Et	Etilo
55	g	Gramos
	HATU	2-(7-Aza-1H-Benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato
	CLAR	Cromatografía líquida de alta resolución
	h/hr	Horas
	Hz	Hercios
60	J	Constante de acoplamiento
	Kg	Kilogramo
	L	Litro
	M	Molar
	m	Multiplete
65	m/z	relación de masa-carga

(Continuación)

	Abreviatura	Significado
	M+	Masa pico
5	M+H	Masa pico más hidrógeno
	mg	Miligramos
	MHz	Megahercio
	min/m	Minuto
	ml/mL	Mililitro
10	mM	Milimolar
	mmol	Milimoles
	MS	Espectroscopía de masas
	mol	Mol
	RMN	Resonancia magnética nuclear
15	Ph	Fenilo
	ppm	Partes por millón
	RP	Fase inversa
	RT/rt	Temperatura ambiente
	s	Singlete
20	t	Triplete
	NEt <sub>3</sub>	Trietilamina
	ATF	Ácido trifluoroacético
	TH	Tetrahidrofurano
	TLC	Cromatografía de capa fina
25	EMT	Trimetilsililo
	δ	Desplazamiento químico
	µg	Microgramo
	µL/µl	Microlitro
	µM	Micromolar
30	µm	Micrómetro
	µmol	Micromol

**[0224]** Los números de ejemplo para reacciones o compuestos se enumeran por conveniencia.

35 **[0225]** Cuando la producción de materiales de partida no se describe en particular, los compuestos son conocidos o pueden prepararse de forma análoga a los métodos conocidos en la técnica o como se describe en los Ejemplos. Un experto en la técnica apreciará que las metodologías sintéticas descritas en este documento son solo representativas de los métodos para la preparación de los compuestos descritos en este documento, y que se pueden usar otros métodos conocidos y variantes de los métodos descritos en este documento. Los métodos o características descritos en varios ejemplos pueden combinarse o adaptarse de varias formas para proporcionar formas adicionales de preparar los compuestos descritos en el presente documento.

40

#### Procedimientos generales de síntesis

45 **[0226]** Los siguientes esquemas describen métodos que son útiles para preparar compuestos de fórmula I (p. ej., compuestos de fórmula Ia). Por ejemplo, como se detalla a continuación, los compuestos de fórmula I se pueden preparar utilizando el Esquema general 1, el Esquema general 2, el Esquema general 3 y/o el Esquema general 4.

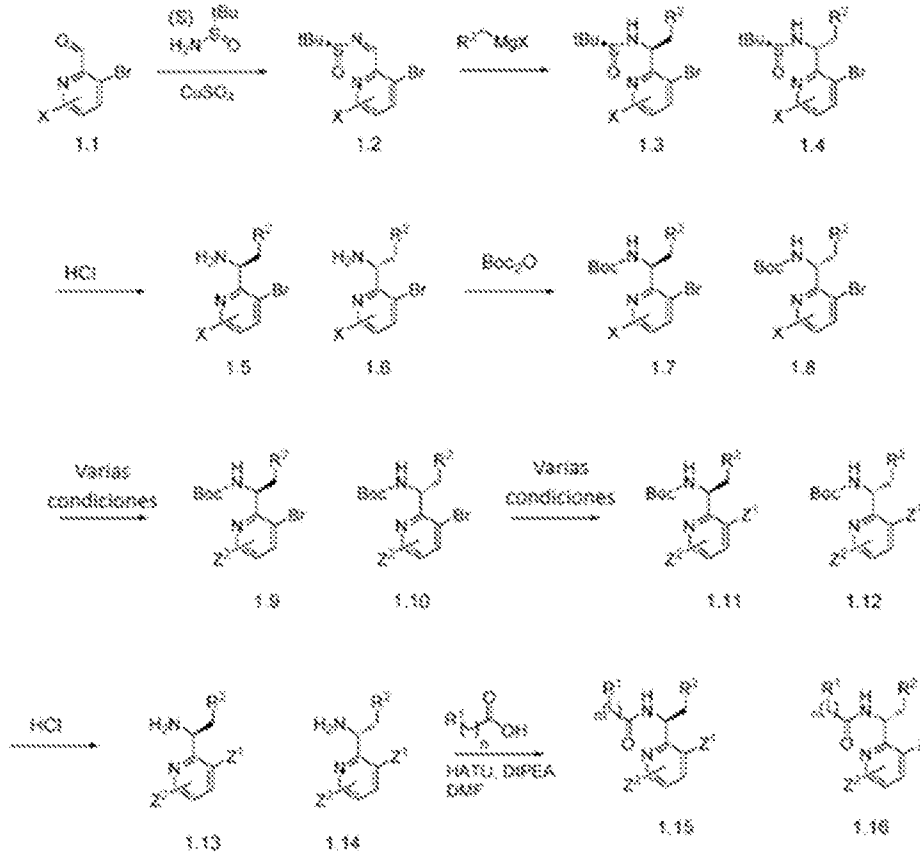
50

55

60

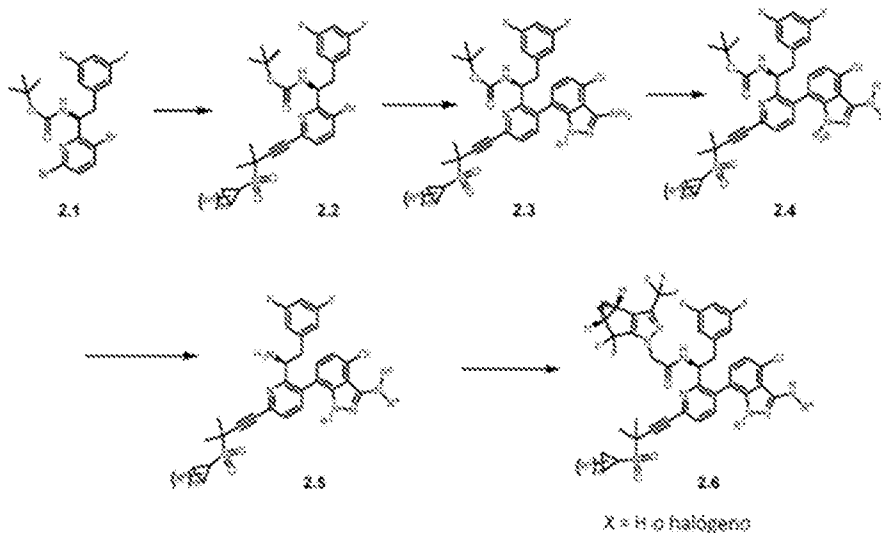
65

Esquema general 1



[0227] El esquema 1 describe una ruta estereoselectiva general que se usa para preparar compuestos de fórmula I (p. ej., compuestos 1.15 y 1.16). Los heteroaril aldehídos de fórmula 1.1 (donde X representa un grupo químico diversificable como NH<sub>2</sub>, SH o halógeno que están debidamente protegidos) se condensan con (S)-terc-butano sulfonamida auxiliar quiral seguido de la adición estereoselectiva de un reactivo de Grignard nucleófilo para proporcionar una mezcla de 1.3 y 1.4 enriquecida en 1.3. Esta mezcla se separa por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar diastereoisómeros puros. La eliminación del auxiliar proporciona las aminas 1.5 y 1.6 que están protegidas. La diversificación secuencial de 1.7 y 1.8 se logra mediante una variedad de métodos que incluyen alquilación, acilación, cianación, desplazamiento aromático nucleofílico y reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales, como acoplamientos de Suzuki, acoplamientos de tipo Buchwald-Hartwig y acoplamientos de Sonogashira. Por último, se elimina el grupo protector BOC y las aminas resultantes se acoplan a una variedad de ácidos carboxílicos para proporcionar compuestos de heteroarilo de fórmula 1.15 y 1.16.

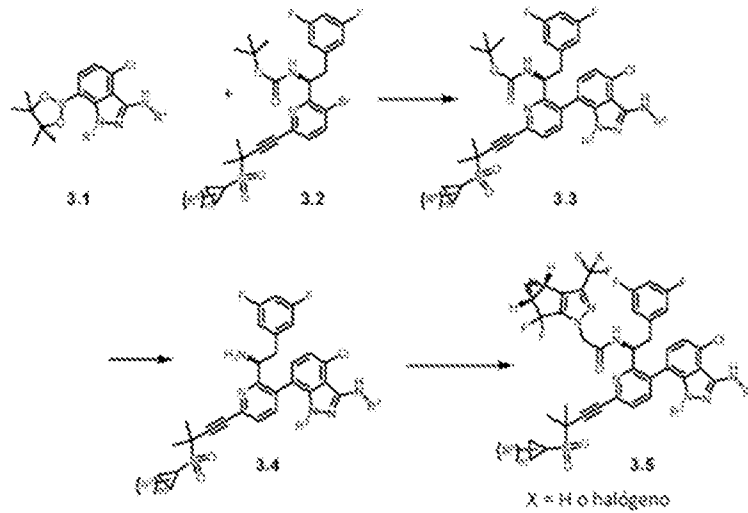
Esquema general 2



X = H o halógeno

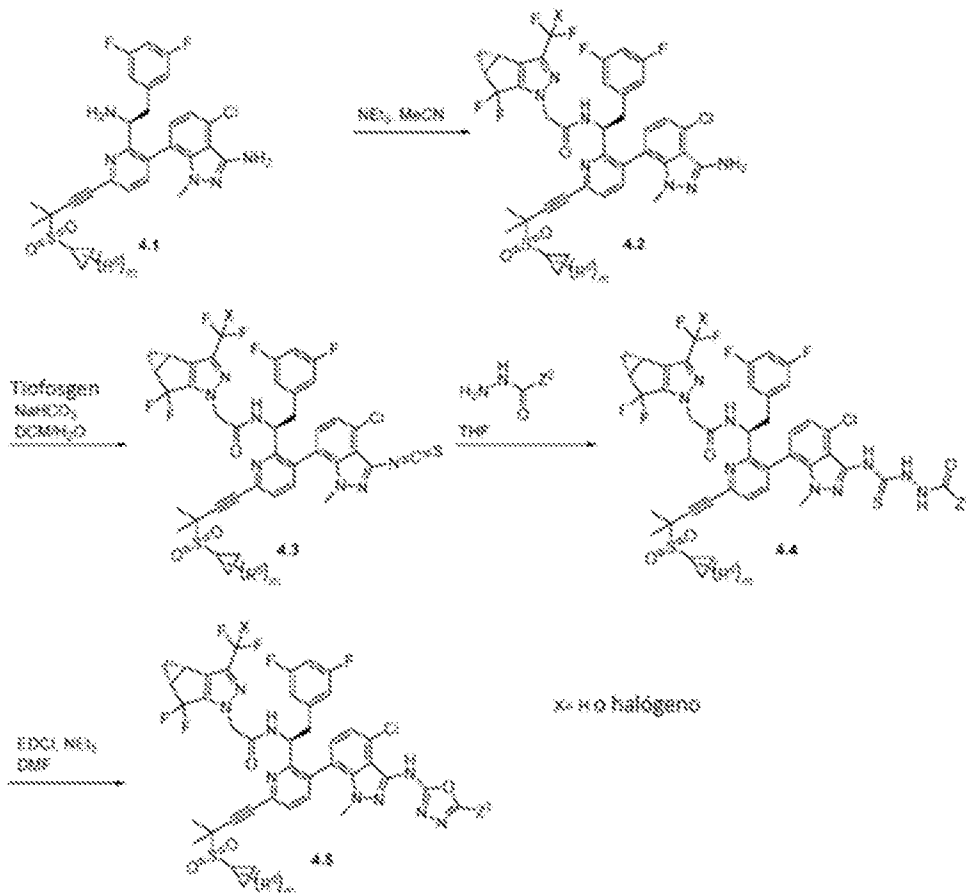
[0228] El esquema 2 describe una ruta estereoselectiva general que se usa para preparar compuestos de fórmula 2.6 a partir del intermedio 21. Por ejemplo, el compuesto 2.1 se puede convertir en el compuesto 2.3 a través de una variedad de métodos tales como reacciones de acoplamiento catalizadas por metales (p. ej., acoplamientos de Suzuki, Buchwald-acoplamientos tipo Hartwig y acoplamientos Sonogashira). El compuesto 2.3, a su vez, se puede convertir en el compuesto 2.6 a través de una reacción de N-alkilación seguida de desprotección de BOC y formación de amida.

Esquema general 3



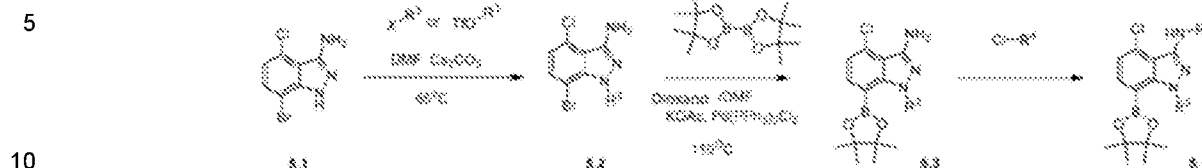
[0229] El esquema 3 describe una ruta estereoselectiva general que se utiliza para preparar compuestos de fórmula 3.5 a partir del intermedio 3.1. Por ejemplo, los compuestos 3.1 (donde R<sup>4</sup> no es H) y 3.2 se hacen reaccionar para dar compuestos de fórmula 3.3 a través de una reacción de acoplamiento catalizada por metal (p. ej., acoplamientos de Suzuki). A la desprotección de 3.3 le sigue la formación de amida para dar compuestos de fórmula 3.5.

Esquema general 4



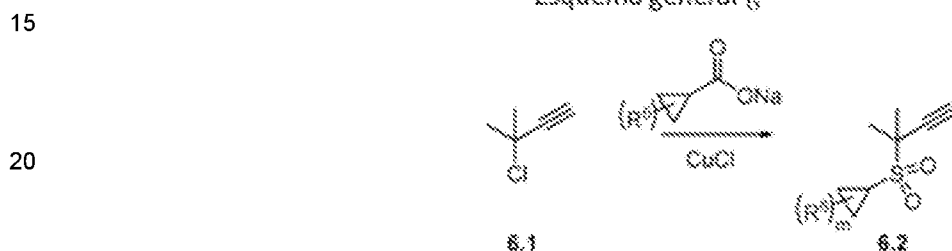
[0230] El esquema 4 describe una ruta estereoselectiva general que se usa para preparar compuestos de fórmula 4.5.

Esquema general 5



[0231] El esquema 5 describe una ruta general que se usa para preparar compuestos de fórmula 5.4.

Esquema general 6



25 [0232] El Esquema 6 describe una ruta general que se usa para preparar compuestos de Fórmula 6.2.

**Procedimientos de ejemplo de ejemplos intermedios y compuestos**

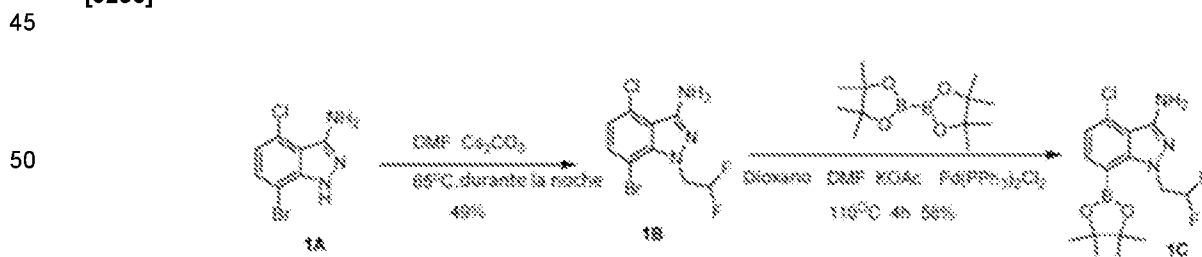
30 [0233] Los métodos para obtener los nuevos compuestos descritos en este documento serán evidentes para los expertos en la técnica, describiéndose los procedimientos adecuados, por ejemplo, en los esquemas de reacción y ejemplos a continuación, y en las referencias citadas en este documento.

35 [0234] Si bien la descripción anterior describe formas de realización y aspectos específicos, los expertos en la técnica apreciarán que se pueden desarrollar diversas modificaciones y alternativas. En consecuencia, las formas de realización particulares y los aspectos descritos anteriormente pretenden ser solo ilustrativos y no limitativos del alcance de la presente descripción, que debe recibir toda la amplitud de las reivindicaciones adjuntas, y cualquiera y todos los equivalentes de las mismas. Cada una de las referencias anteriores se incorpora en este documento como referencia.

40 [0235] Los siguientes Ejemplos son ilustrativos de síntesis llevadas a cabo dentro del contexto de los Esquemas Generales anteriores.

Ejemplo 1

[0236]



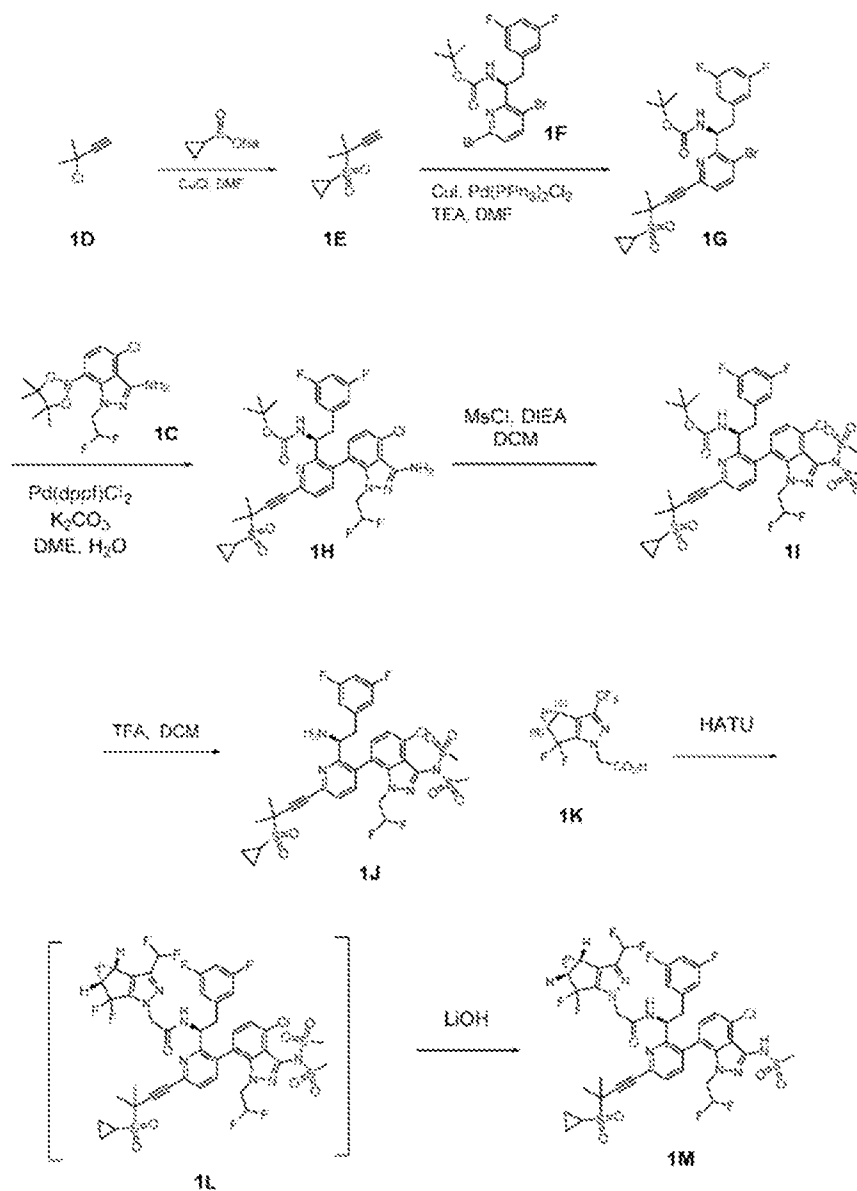
55 [0237] Síntesis de 7-bromo-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-amina (1B):

A un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 2000 ml se colocó 7-bromo-4-cloro-1H-indazol-3-amina (130 g, 527,40 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (1300 ml), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (260 g, 797,99 mmol, 1,50 equiv) con agitación durante 20 min, seguido de la adición de 1,1-difluoro-2-yodoetano (122 g, 635,59 mmol, 1,20 equiv). La mezcla resultante se agitó durante 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<sub>2</sub>O, 1x1,5 L de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío y se recrystalizó en etanol para producir 7-bromo-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-amina.

65 [0238] Síntesis de 4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina (1C):

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-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (197 g, 775,78 mmol, 3,00 equiv) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 g, 11,40 mmol, 0,04 equiv.). La mezcla se agitó durante 4 ha 110 °C, luego se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó mediante la adición de 5 L de agua/hielo, se extrajo con 2x2 L de acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con 1x1 L de H<sub>2</sub>O, 1x1 L de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) para producir 4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina. EM (*m/z*): 358 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H: (DMSO-d<sub>6</sub>, 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, s), 4,90-5,01 (2H, t), 1,34 (12H, s).



**[0239]** Síntesis de ((2-metilbut-3-in-2-il)sulfonil)ciclopropano (**1E**):

A una suspensión de ciclopropanosulfinato de sodio y cloruro de cobre en DMF, se le añadió 3-cloro-3-metilbut-1-ino al suspensión lentamente. Se agitó a 40 °C durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con LiCl al 5 % y salmuera. La capa orgánica se secó, concentró y purificó por cromatografía en gel de sílice. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 2,71 (tt, 1H), 1,68 (s, 6H), 1,36-1,26 (m, 2H), 1,21-1,01 (m, 2H).

**[0240]** Síntesis de (S)-(1-(3-bromo-6-(3-(ciclopropilsulfonil)-3-metilbut-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de terc-butilo (**1G**):

Se cargó un matraz de fondo redondo con (S)-(1-(3,6-dibromopiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil) de terc-butilo)carbamato (5 g, 10,16 mmol) sintetizado como se describe en WO2014/134566, ((2-metilbut-3-in-2-il)sulfonil)ciclopropano (2,54 g, 14,73 mmol), bis(trifenilfosfina)paladio(II) dicloruro (214 mg, 0,31 mmol) y yoduro de cobre (I) (58 mg, 0,31 mmol). Se añadieron DMF (dimetilformamida) (6 ml) y Et 3 N (trimetilamina) (5,7 ml, 40,64 mmol). La mezcla de reacción se

desgasificó y se purgó con argón, luego se calentó a 50 °C durante 40 minutos. Se repartió entre EtOAc y solución acuosa de LiCl al 5 %. La capa orgánica se separó y se lavó con NH<sub>4</sub>Cl (saturado) y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. Se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto del título. EM (*m/z*): 584,79 [M+H]<sup>+</sup>.

**[0241]** Síntesis de (S)-1-(3-(3-amino-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il)-6-(3-(ciclopropilsulfonilo))-3-metilbut-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de terc-butilo (**1H**):

(S)-1-(1-(3-bromo-6-(3-(ciclopropilsulfonilo)-3-metilbut-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de terc-butilo (1000,0 mg, 1,71 mmol), 4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina (796,7 mg, 2,23 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (43,33 mg, 0,051 mmol) y carbonato de potasio (592 mg, 4,29 mmol) se cargaron en un tubo de microondas y se pusieron bajo argón. Se añadieron dimetoxietano (12 ml) y agua (2 ml), y la suspensión se desgasificó burbujeando argón durante 60 segundos. Después de desgasificar, la mezcla de reacción se calentó a 125 °C en un reactor de microondas (Biotage® Initiator+) durante 20 minutos y la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se repartió entre EtOAc y HCl 0,1 N. se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título. EM (*m/z*) 734,49 [M+H]<sup>+</sup>.

**[0242]** Síntesis de (S)-1-(3-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-(N-(metilsulfonil)metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-(3-(ciclopropilsulfonilo))-3-metilbut-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de terc-butilo (**1I**):

(S)-1-(3-(3-amino-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il)-6-(3-(ciclopropilsulfonilo))-3-metilbut-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de terc-butilo (300 mg, 0,41 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (6 ml) con agitación a temperatura ambiente. Se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0,21 ml, 1,23 mmol) seguido de la adición lenta de cloruro de metanosulfonilo (0,063 ml, 0,82 mmol). Cuando se completó la reacción, se añadió agua 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<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título. MS (*m/z*) 890,01 [M+H]<sup>+</sup>.

**[0243]** Síntesis de (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-(ciclopropilsulfonilo))-3-metilbut-1-in-1-il)piridin-3-il)-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-il)-N-(metilsulfonil)metanosulfonamida (**1J**):

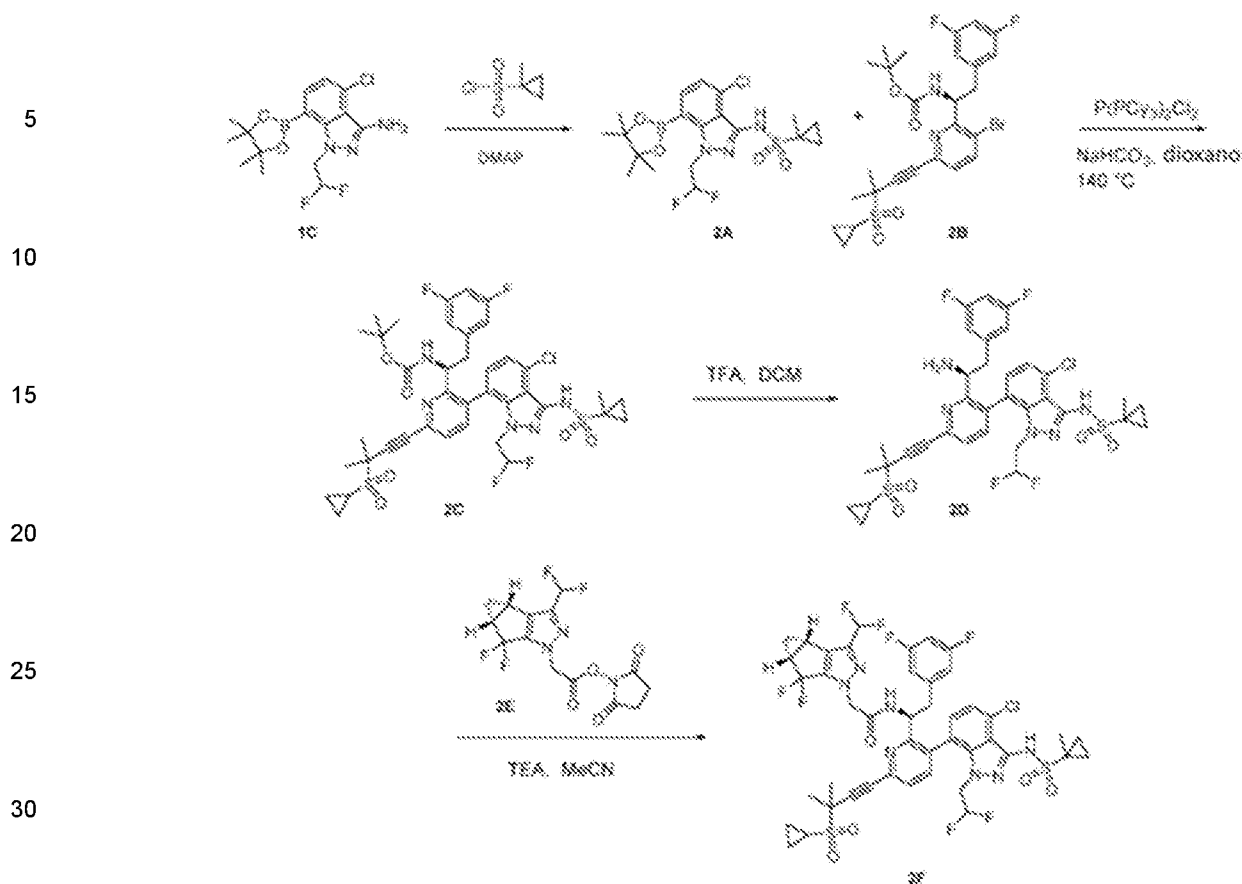
A (S)-1-(3-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-(N-(metilsulfonil)metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-(3-(ciclopropilsulfonilo))-3-metilbut-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de terc-butilo (288 mg, 0,32 mmol) disuelto en cloruro de metileno (3 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se eliminó para proporcionar el compuesto del título como sal de TFA. EM (*m/z*): 790,28 [M+H]<sup>+</sup>.

**[0244]** Síntesis de N-((S)-1-(3-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-(3-(ciclopropilsulfonilo))-3-metilbut-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**1M**):

(S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-(ciclopropilsulfonilo))-3-metilbut-1-in-1-il)piridin-3-il)-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-il)-N-(metilsulfonil)metanosulfonamida (115 mg, 0,13 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 (36,57 mg, 0,13 mmol), y HATU (1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato) (59,13 mg, 0,16 mmol) se cargaron en un matraz de fondo redondo y se disolvieron en DMF (dimetilformamida) (3 mL). A la solución se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,11 ml, 0,65 mmol). Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos para proporcionar intermedio **1L** que no se aisló (MS (*m/z*) 1054,75 [M+H]<sup>+</sup>). A la solución se le añadió 1 mL de etanol y 2 gotas de solución de hidróxido de sodio al 15 %. 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 partes de solución de cloruro de litio al 5% seguido de salmuera. La capa orgánica se aisló, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por RP-HPLC para producir el compuesto del título. EM (*m/z*) 976,22 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ 8,86 (d), 8,73 (d), 7,79 (d), 7,72 (d), 7,65 (dd), 7,20 (q), 7,13 (d), 6,83-6,72 (m), 6,72-6,61 (m), 6,52 (d), 6,43 (dd), 6,36-6,25 (m), 6,21-5,51 (m), 5,05 (q), 4,93-4,62 (m), 4,35-4,11 (m), 3,91-3,38 (m), 3,24 (s), 3,07 (ddd), 3,02-2,89 (m), 2,85 (d), 2,68-2,36 (m), 1,84 (s), 1,47-1,35 (m), 1,36-1,18 (m), 1,17-0,98 (m), 2,35 (m), 1,82 (s), 1,48-1,24 (m), 1,21-0,79 (m).

Ejemplo 2

**[0245]**



35 **[0246]** Síntesis de N-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)-1-metilciclopropano-1-sulfonamida (**2A**): A 0 °C, a la mezcla de 4-cloro-1-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina (1,5 g, 0,005 mol) en piridina (10 ml) se añadió DMAP (0,119 g, 0,001 mol) y luego se añadió cloruro de 1-metilciclopropano-1-sulfonilo (2,262 g, 0,015 mol) en DCM (10 ml). La mezcla se agitó a 120 °C durante 12 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se diluyó con EtOAc (20 ml) y se acidificó con HCl (2 N). La fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera y se secó con MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se eliminó al vacío. Se añadieron 2 ml de EtOAc y el sólido se filtró para obtener el producto del título.

40

45 **[0247]** Síntesis de (S)-(1-(3-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-((1-metilciclopropano)-1-sulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-(3-(ciclopropilsulfonil)-3-metilbut-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de terc-butilo (**2C**): Se colocó un matraz de fondo redondo cargado con N-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)-1-metilciclopropano-1-sulfonamida (98 mg, 0,206 mmol), (S)-(1-(3-bromo-6-(3-(ciclopropilsulfonil)-3-metilbut-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de terc-butilo (100 mg, 0,17 mmol), diclorobis(triciclohexilfosfina)paladio(II) (5,7 mg) y dioxano (1,5 ml), se añadieron solución 1N de bicarbonato de sodio en agua (0,4 mL). La mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con argón, luego se calentó a 140 °C durante 15 minutos. Se repartió entre EtOAc y solución acuosa. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto del título. EM (*m/z*):853,8 [M+H]<sup>+</sup>.

50

55 **[0248]** Síntesis de (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-(ciclopropilsulfonil)-3-metilbut-1-in-1-il)piridin-3-il)-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-il)-1-metilciclopropano-1-sulfonamida (**2D**): en la solución de terc-butilo (S)-(1-(3-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-((1-metilciclopropano)-1-sulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-(3-(ciclopropilsulfonil)-3-metilbut-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato (135 mg, 0,16 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) se añadió ácido trifluoroacético (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos. Se eliminó el solvente, luego se repartió entre EtOAc y una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. EM (*m/z*): 754,11 [M+H]<sup>+</sup>.

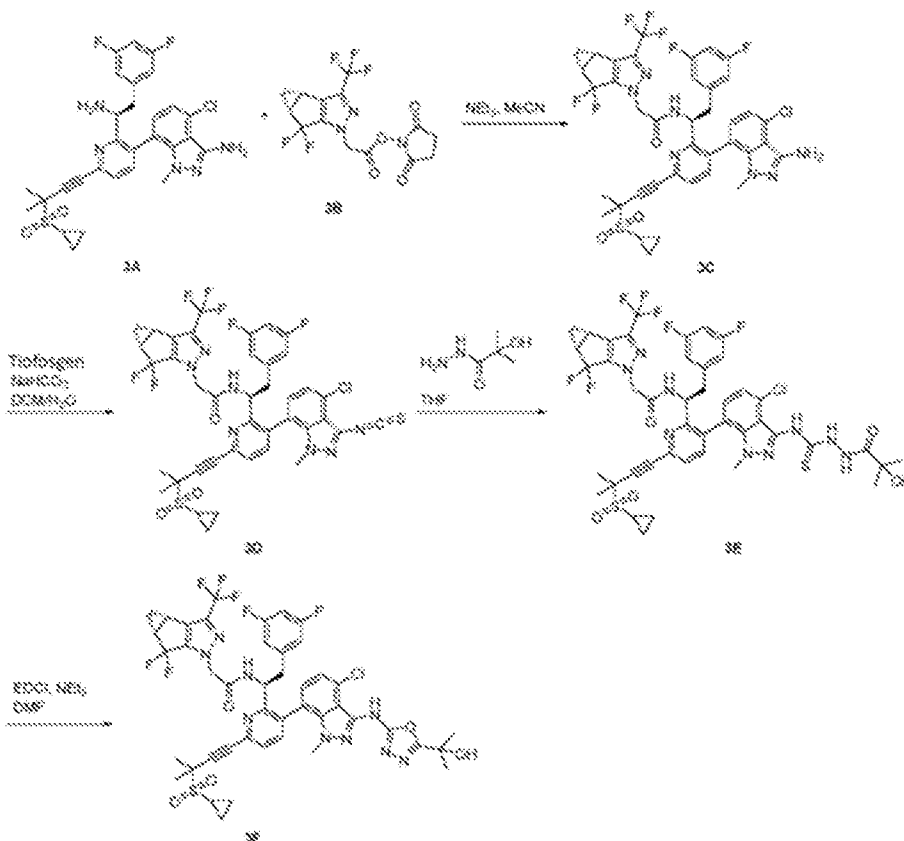
60

65 **[0249]** Síntesis de N-((S)-1-(3-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-((1-metilciclopropano)-1-sulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-(3-(ciclopropilsulfonil)-3-metilbut-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 (**2F**): En la solución de (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-(ciclopropilsulfonil)-3-metilbut-1-in-1-il)piridin-3-il)-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-il)-1-metilciclopropano-1-sulfonamida (80 mg, 0,106 mmol) y 2,5-dioxopirrolidin-1-il 2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1 Se añadió TEA (22 mg, 0,213 mmol) a

temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se recogió y se lavó con salmuera. La capa orgánica se aisló, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por RP-HPLC para producir 100 mg del compuesto del título. EM (*m/z*) 1000,12 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-*d* 4) δ 8,86 (d), 7,86-7,61 (m), 7,31-7,07 (m), 6,89-6,65 (m), 6,50-6,27 (m), 6,09-5,67 (m), 4,90 (s), 4,83-4,67 (m), 4,29-4,02 (m), 3,68 (s), 3,09 (dd), 3,02-2,90 (m), 2,54-2,41 (m), 1,84 (s), 1,72 (d), 1,63 (s), 1,40 (d), 1,33-1,27 (m), 1,27-1,18 (m), 1,06 (d), 0,76 (d).

## Ejemplo 3

## [0250]



**[0251]** Síntesis de N-((S)-1-(3-(3-amino-4-cloro-1-metil-1H-indazol-7-il)-6-(3-(ciclopropilsulfonil)-3-metilbut-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 (**3C**):

A una solución de (S)-7-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-(ciclopropilsulfonil)-3-metilbut-1-in-1-il)piridin-3-il)-4-cloro-1-metil-1H-indazol-3-amina (**3A**, sintetizada según los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, 26,0 mg, 0,045 mmol) en MeCN (3 mL) se añadió trimetilamina (31 µL, 0,22 mmol) seguida de 2,5-dioxopirrolidin-1-il 2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato (**3B**, 23,6 mg, 0,062 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se concentró para proporcionar **3C** crudo que se usó sin purificación adicional. EM (*m/z*) 848,16 [M+H]<sup>+</sup>.

**[0252]** Síntesis de N-((S)-1-(3-(4-cloro-3-isotiocianato-1-metil-1H-indazol-7-il)-6-(3-(ciclopropilsulfonil)-3-metilbut-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 (**3D**):

A una solución de **3C** crudo (37,8 mg, 0,045 mmol) en DCM (1,0 mL) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (1,0 mL) se añadió tiofosgen (6,8 µL, 0,089 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La capa orgánica se aisló y la capa acuosa se extrajo con una parte adicional de DCM (1,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título. EM (*m/z*) 890,09 [M+H]<sup>+</sup>.

**[0253]** Síntesis de N-((S)-1-(3-(4-cloro-3-(2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)hidrazina-1-carbotioamido)-1-metil-1H-indazol-7-il)-6-(3-(ciclopropilsulfonil)-3-metilbut-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 (**3E**):

5 A una solución de N-((S)-1-(3-(4-cloro-3-isotiocianato-1-metil-1H-indazol-7-il)-6-(3-(ciclopropilsulfonil)-3-metilbut-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-ciclopro[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**3D**, 23,6 mg, 0,027 mmol) en THF (1,5 ml) se añadió 2-hidroxi-2-metilpropanohidrazida (4,7 mg, 0,040 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* para proporcionar el compuesto del título bruto que se usó sin purificación adicional. EM (*m/z*) 1008,20 [M+H]<sup>+</sup>.

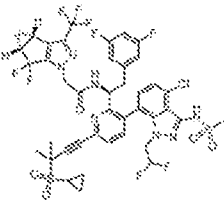
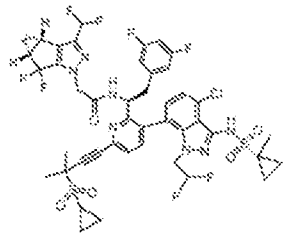
10 **[0254]** Síntesis de N-((S)-1-(3-(4-cloro-3-((5-(2-hidroxipropan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)-1-metil-1H-indazol-7-il)-6-(3-(ciclopropilsulfonil)-3-metilbut-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopro[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**3F**):

15 A una solución de N-((S)-1-(3-(4-cloro-3-(2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)hidrazina-1)-carbotioamido)-1-metil-1H-indazol-7-il)-6-(3-(ciclopropilsulfonil)-3-metilbut-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-ciclopro[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida cruda (**3E**, 26,7 mg, 0,027 mmol) en DMF se añadió trietilamina (0,030 ml, 0,21 mmol) seguida de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (16,5 mg, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se filtró y se purificó directamente mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. EM (*m/z*) 974,23 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,90-8,82 (m), 7,80-7,72 (m), 7,68-7,58 (m), 7,22 (d), 7,16 (d), 7,11 (s), 7,09 (s), 6,83-6,73 (m), 6,70-6,61 (m), 6,52 (s), 6,50 (s), 6,47-6,38 (m), 5,40-5,23 (m), 5,10-4,98 (m), 4,78 (s), 4,77 (s), 3,35 (s), 3,23-3,15 (m), 3,07-2,91 (m), 2,59-2,39 (m), 1,84 (s), 1,84 (s), 1,64-1,56 (m), 1,50-1,36 (m), 1,35-1,21 (m), 1,20-1,01 (m).

20 Tabla compuesta

**[0255]**

25

Estructura	N.º de ejemplo compuesto	Procedimiento general utilizado para la síntesis de compuestos
	1M	2
	2F	3

40

45

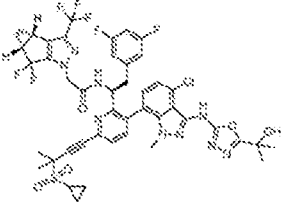
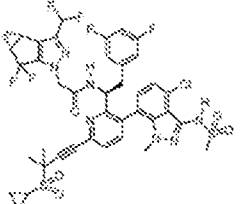
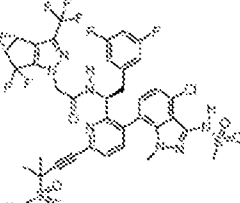
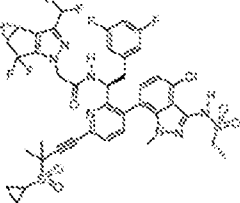
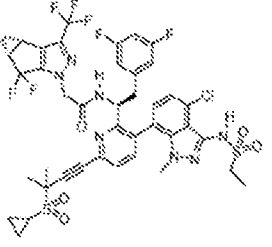
50

55

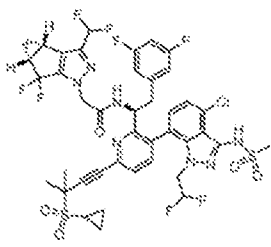
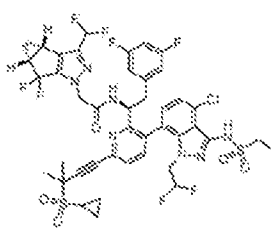
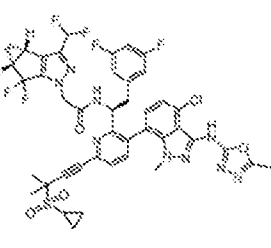
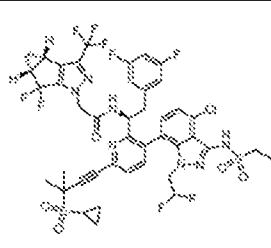
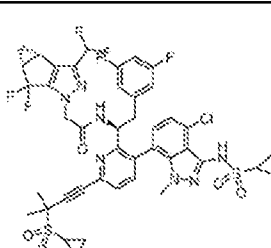
60

65

(Continuación)

Estructura	N.º de ejemplo compuesto	Procedimiento general utilizado para la síntesis de compuestos
	3F	4
	4	2
	5	2
	6	2
	7	2

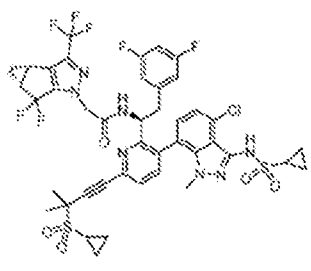
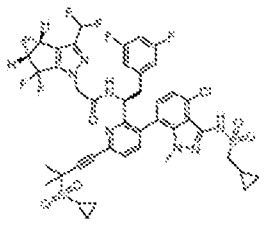
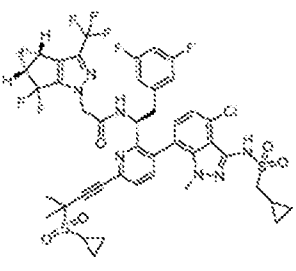
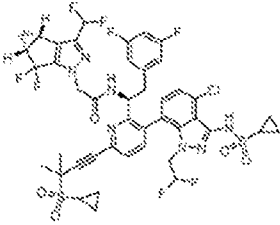
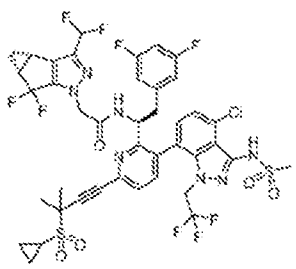
(Continuación)

	Estructura	N.º de ejemplo compuesto	Procedimiento general utilizado para la síntesis de compuestos
5 10 15		8	2
20 25		9	3
30 35		10	4
40 45		11	3
50 55		12	3

60

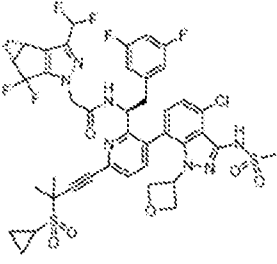
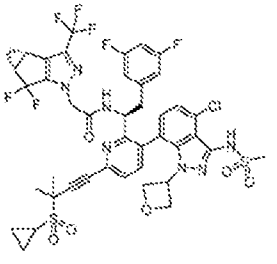
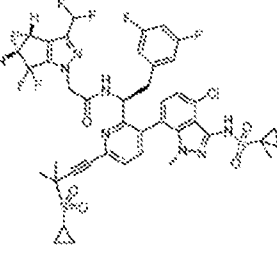
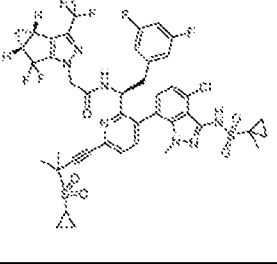
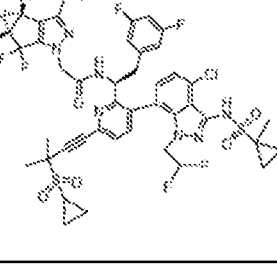
65

(Continuación)

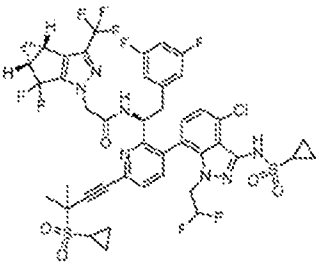
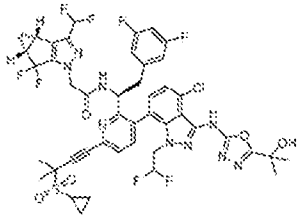
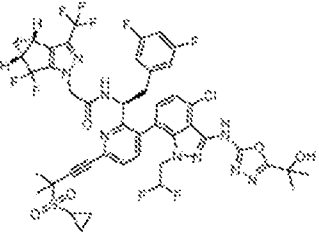
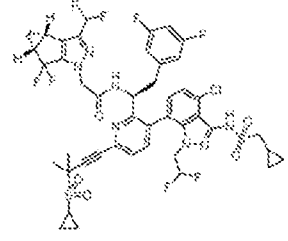
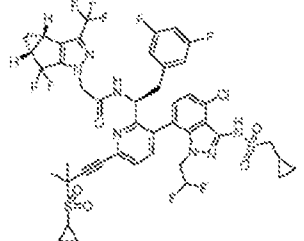
Estructura	N.º de ejemplo compuesto	Procedimiento general utilizado para la síntesis de compuestos
	13	3
	14	3
	15	3
	16	2
	17	2

(Continuación)

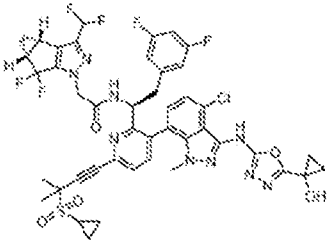
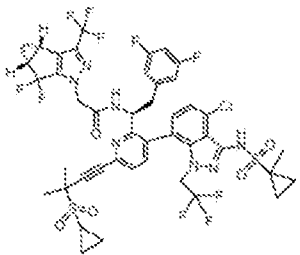
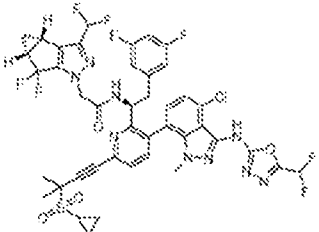
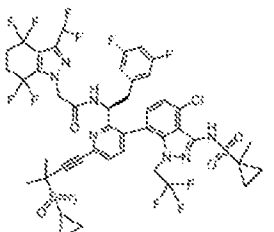
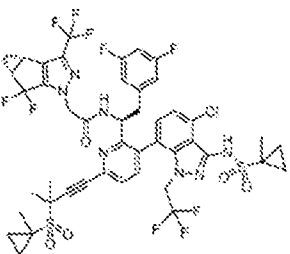
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

Estructura	N.º de ejemplo compuesto	Procedimiento general utilizado para la síntesis de compuestos
	18	2
	19	2
	20	3
	21	3
	22	3

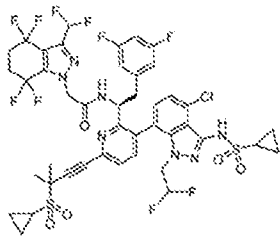
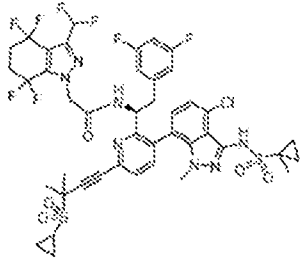
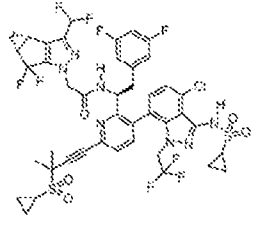
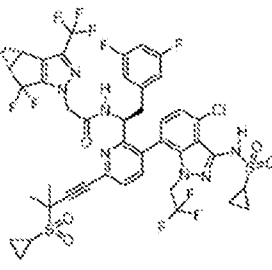
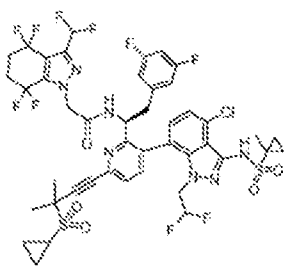
(Continuación)

Estructura	N.º de ejemplo compuesto	Procedimiento general utilizado para la síntesis de compuestos
	23	2
	24	4
	25	4
	26	3
	27	3

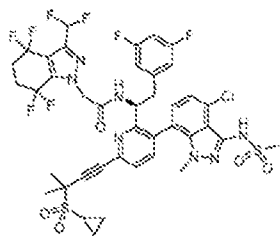
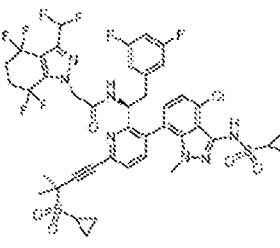
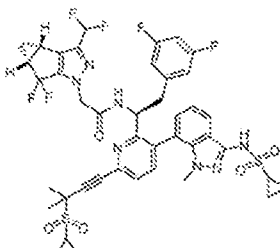
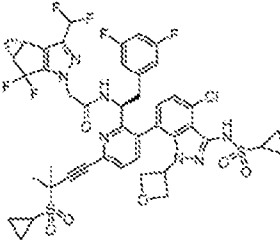
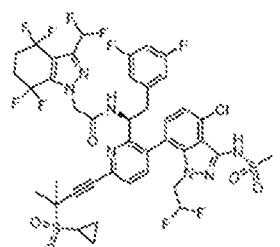
(Continuación)

Estructura	N.º de ejemplo compuesto	Procedimiento general utilizado para la síntesis de compuestos
	28	4
	29	3
	30	4
	31	3
	32	2

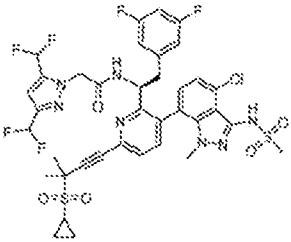
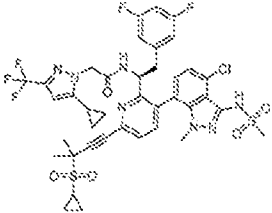
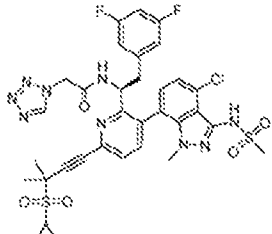
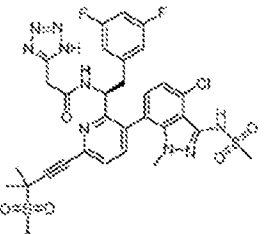
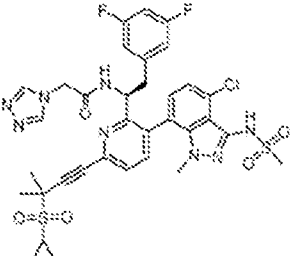
(Continuación)

Estructura	N.º de ejemplo compuesto	Procedimiento general utilizado para la síntesis de compuestos
	33	2
	34	3
	35	2
	36	2
	37	3

(Continuación)

Estructura	N.º de ejemplo compuesto	Procedimiento general utilizado para la síntesis de compuestos
	38	3
	39	3
	40	3
	41	-
	42	2

(Continuación)

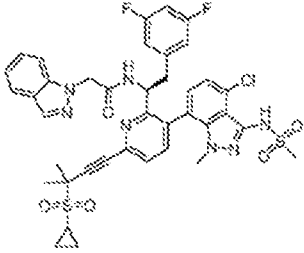
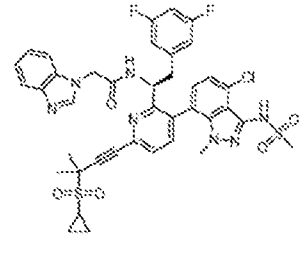
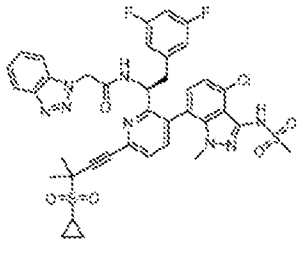
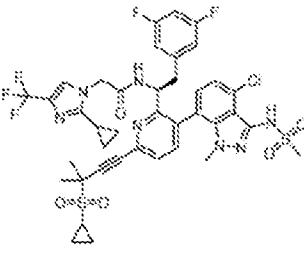
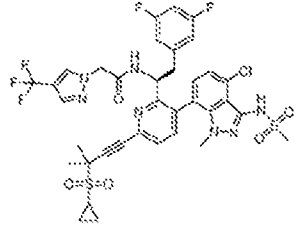
Estructura	N.º de ejemplo compuesto	Procedimiento general utilizado para la síntesis de compuestos
	43	3
	44	3
	45	3
	46	3
	47	3





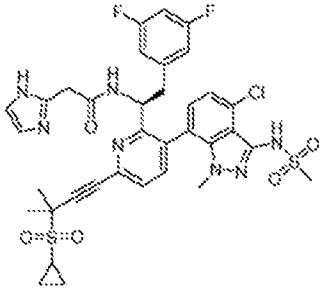
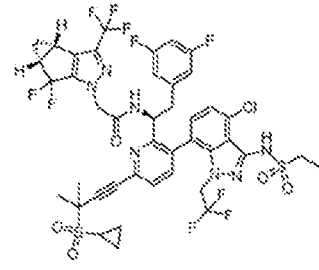
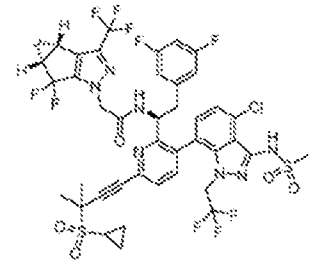
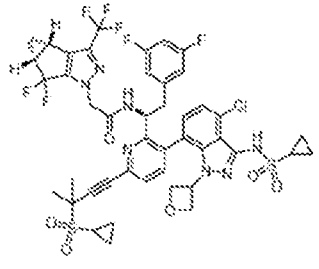


(Continuación)

Estructura	N.º de ejemplo compuesto	Procedimiento general utilizado para la síntesis de compuestos
	61	3
	62	3
	63	3
	64	3
	65	3

(Continuación)

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

Estructura	N.º de ejemplo compuesto	Procedimiento general utilizado para la síntesis de compuestos
	66	3
	67	2
	68	2
	69	2

## Tabla de Caracterización

[0256]

Ejemplo	ES/EM (m/z)	RMN <sup>1</sup> H
1M	976,2	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,86 (d), 8,73 (d), 7,79 (d), 7,72 (d), 7,65 (dd), 7,20 (q), 7,13 (d), 6,83-6,72 (m), 6,72-6,61 (m), 6,52 (d), 6,43 (dd), 6,36-6,25 (m), 6,21-5,51 (m), 5,05 (q), 4,93-4,62 (m), 4,35-4,11 (m), 3,91-3,38 (m), 3,24 (s), 3,07 (ddd), 3,02-2,89 (m), 2,85 (d), 2,68-2,36 (m), 1,84 (s), 1,47 -1,35 (m), 1,36-1,18 (m), 1,17-0,98 (m), 2,35 (m), 1,82 (s), 1,48-1,24 (m), 1,21-0,79 (m).
2F	998,2	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,86 (d), 7,86-7,61 (m), 7,31-7,07 (m), 6,89-6,65 (m), 6,50-6,27 (m), 6,09-5,67 (m), 4,90 (s), 4,83-4,67 (m), 4,29-4,02 (m), 3,68 (s), 3,09 (dd), 3,02-2,90 (m), 2,54-2,41 (m), 1,84 (s), 1,72 (d), 1,63 (s), 1,40 (d), 1,33-1,27 (m), 1,27-1,18 (m), 1,06 (d), 0,76 (d).
3F	974,2	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,90-8,82 (m), 7,80-7,72 (m), 7,68-7,58 (m), 7,22 (d), 7,16 (d), 7,11 (s), 7,09 (s), 6,83-6,73 (m), 6,70-6,61 (m), 6,52 (s), 6,50 (s), 6,47-6,38 (m), 5,40-5,23 (m), 5,10-4,98 (m), 4,78 (s), 4,77 (s), 3,35 (s), 3,23-3,15 (m), 3,07-2,91 (m), 2,59-2,39 (m), 1,84 (s), 1,84 (s), 1,64-1,56 (m), 1,50-1,36 (m), 1,35-1,21 (m), 1,20-1,01 (m).
4	908,7	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,72 (dd), 7,74 (t), 7,61 (dd), 7,25-7,14 (m), 7,08 (d), 6,88-6,49 (m), 6,50-6,25 (m), 5,36-4,93 (m), 3,24 (d), 3,18-3,06 (m), 3,04-2,89 (m), 2,44 (ddd), 1,83 (d), 1,50-1,19 (m), 1,04 (d).
5	962,2	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d4) δ 7,76-7,67 (m), 7,60 (dd), 7,17 (q), 7,07 (d), 6,84-6,55 (m), 6,49-6,32 (m), 5,34-4,92 (m), 4,78-4,69 (m), 4,09 (q), 3,41-3,28 (m), 3,22-2,87 (m), 2,48 (dtt), 2,00 (s), 1,83 (d), 1,53-1,35 (m), 1,35-1,19 (m), 1,17-1,00 (m).
6	922,4	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d4) δ 7,73 (t), 7,61 (dd), 7,24-7,02 (m), 6,89-6,50 (m), 6,48-6,31 (m), 5,36 -4,95 (m), 4,77-4,66 (m), 3,52-3,35 (m), 3,25-3,06 (m), 3,06-2,90 (m), 2,46 (dddd), 1,83 (d), 1,50-1,19 (m), 1,14-0,97 (m).
7	940,2	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d4) δ 7,73 (dd), 7,61 (dd), 7,24-7,11 (m), 7,08 (d), 6,87-6,59 (m), 6,40 (ddd), 5,34-4,95 (m), 4,81- 4,68 (m), 3,41 (ddt), 3,23-2,88 (m), 2,49 (ddd), 1,83 (d), 1,44 (q), 1,35-1,18 (m), 1,17-0,95 (m).
8	958,2	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,76 (d), 8,64 (d), 7,78 (d), 7,72 (d), 7,68-7,62 (m), 7,30-7,06 (m), 6,94-6,54 (m), 6,54-6,47 (m), 6,45 (dd), 6,37-6,27 (m), 5,87 (tdd), 5,05 (q), 4,83-4,56 (m), 4,44-4,08 (m), 3,96-3,55 (m), 3,56-3,32 (m), 3,27-2,83 (m), 2,45 (td), 1,84 (s), 1,54-1,34 (m), 1,35-1,16 (m), 1,03 (q).
9	972,5	--
10	956,2	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,77 (d), 7,77 (d), 7,75 (d), 7,65 (d), 7,62 (d), 7,22 (d), 7,17 (d), 7,11 (d), 6,85 (s), 6,81 (s), 6,77 (tt), 6,72 (s), 6,70-6,60 (m), 6,58-6,50 (m), 6,49-6,35 (m), 5,37-5,28 (m), 5,08-4,97 (m), 4,77 (s), 4,76 (s), 4,71 (d), 4,66 (s), 3,35 (s), 3,19 (d), 3,15 (d), 3,06-2,91 (m), 2,86 (s), 2,53-2,36 (m), 1,84 (s), 1,84 (s), 1,61 (s), 1,60 (s), 1,60 (s), 1,45-1,20 (m), 1,13-1,06 (m), 1,04-0,96 (m).

ES 2 958 828 T3

(Continuación)

Ejemplo	ES/EM (m/z)	RMN <sup>1</sup> H
11	990,4	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,86 (d), 8,72 (d), 7,78 (d), 7,72 (d), 7,65 (dd), 7,25-7,10 (m), 6,87-6,64 (m), 6,52 (d), 6,43 (dd), 6,38-6,24 (m), 6,19-5,68 (m), 5,05 (q), 4,96-4,53 (m), 4,32-4,10 (m), 3,90-3,60 (m), 3,43 (ddd), 3,30-2,80 (m), 2,68-2,29 (m), 1,84 (s), 1,52-1,37 (m), 1,37-1,17 (m), 1,17-0,88 (m).
12	934,2	-
13	952,2	-
14	948,0	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,80-8,67 (m), 7,78-7,70 (m), 7,63 (d), 7,60 (d), 7,21-7,15 (m), 7,10 (s), 7,08 (s), 6,86 (s), 6,82 (s), 6,78 (tt), 6,72 (s), 6,68 (s), 6,67-6,60 (m), 6,58 (s), 6,55 (s), 6,46 (s), 6,44 (s), 6,44-6,34 (m), 5,33-5,22 (m), 5,03-4,94 (m), 4,76 (s), 4,76 (s), 4,72 (s), 4,70 (s), 4,66 (s), 3,36 (s), 3,34 (s), 3,25-3,18 (m), 3,16 (d), 3,13 (d), 3,06-2,92 (m), 2,57-2,35 (m), 1,84 (s), 1,44-1,34 (m), 1,34-1,20 (m), 1,12-1,06 (m), 1,06-0,98 (m), 0,73-0,63 (m), 0,57-0,38 (m).
15	966,2	-
16	984,4	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,75 (d), 8,66 (d), 7,86-7,57 (m), 7,34-7,05 (m), 6,94-6,54 (m), 6,52 (d), 6,45 (dd), 2,62-2,29 (m), 1,84 (s), 1,51-0,71 (m)
17	976,4	-
18	950,7	RMN <sup>1</sup> H (cloroformo-d) δ: 7,57 (s), 7,55 (s), 7,49 (s), 7,47 (s), 7,42 (s), 7,21 (s), 7,19 (s), 7,01 (s), 6,99 (s), 6,81 (s), 6,69-6,67 (m), 6,67-6,65 (m), 6,65-6,62 (m), 6,54 (s), 6,25-6,18 (m), 5,16 (t), 4,94-4,83 (m), 4,76-4,68 (m), 4,65 (d), 4,43 (t), 4,35 (t), 3,54-3,48 (m), 3,01-2,90 (m), 2,86-2,79 (m), 2,54-2,43 (m), 1,87 (s), 1,45-1,39 (m), 1,33 (s), 1,28-1,19 (m), 1,18 -1,10 (m)
19	968,8	RMN <sup>1</sup> H (cloroformo-d) δ: 7,55 (d), 7,46 (d), 7,41 (s), 7,18-7,14 (m), 6,99 (d), 6,69-6,62 (m), 6,24-6,22 (m), 6,21-6,20 (m), 6,19 (s), 5,15 (t), 4,95-4,88 (m), 4,83 (t), 4,76-4,70 (m), 4,68 (d), 4,41 (t), 4,34 (t), 3,50 (s), 3,03-2,95 (m), 2,93-2,87 (m), 2,85-2,78 (m), 2,52-2,39 (m), 1,87 (s), 1,48-1,36 (m), 1,29-1,18 (m), 1,18 -1,10 (m)
20	948,2	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d4) δ 7,73 (m), 7,61 (m), 7,16 (s), 7,07 (m), 6,69 (m), 6,39 (m), 5,27 (m), 4,99 (m), 4,73 (m), 3,30 (m), 3,13 (m), 2,97 (m), 2,44 (m), 1,83 (d), 1,64 (d), 1,50-1,19 (m), 1,14-0,8 (m).
21	966,2	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d4) δ 7,64 (m), 7,52 (m), 7,16 (s), 7,07 (m), 6,97 (m), 6,65 (m), 6,29 (m), 5,17 (m), 4,90 (m), 4,75 (m), 3,21 (m), 3,05 (m), 2,89 (m), 2,38 (m), 1,54 (m), 1,31 (m), 1,19 (m), 0,97 (m), 0,71 (m).
22	1016,3	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,94 (d), 7,74-7,64 (m), 7,28-7,12 (m), 6,80-6,73 (m), 6,57-6,52 (m), 6,42 (dd), 6,34-6,23 (m), 4,84 (d), 4,77 (s), 4,73 (s), 4,67 (d), 4,56 (dd), 3,93 (dd), 3,07 (dd), 2,95 (qd), 2,56-2,44 (m), 1,84 (s, 18H), 1,64 (s), 1,41 (d), 1,29 (dd), 1,27-1,18 (m), 1,10-0,98 (m), 0,84 (t), 0,80-0,67 (m).

ES 2 958 828 T3

(Continuación)

Ejemplo	ES/EM (m/z)	RMN <sup>1</sup> H
23	1002,2	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,84 (d), 8,73 (d), 7,79 (d), 7,72 (d), 7,66 (d), 7,26-7,07 (m), 6,86-6,59 (m), 6,59-6,24 (m), 6,18-5,53 (m), 5,05 (q), 4,93-4,54 (m), 4,32-3,96 (m), 4,01-3,42 (m), 3,34-2,72 (m), 2,68-2,23 (m), 1,84 (s), 1,56-0,72 (m).
24	1006,1	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,82 (d), 8,72 (d), 7,84-7,77 (m), 7,77-7,71 (m), 7,70-7,65 (m), 7,22-7,19 (m), 7,18-7,12 (m), 6,83 (d), 6,82 (s), 6,77 (tt), 6,71-6,67 (m), 6,58-6,48 (m), 6,39-6,31 (m), 6,16-6,11 (m), 6,08-5,94 (m), 5,89-5,80 (m), 5,14-5,06 (m), 4,96-4,89 (m), 4,74 (s), 4,72 (s), 4,69-4,63 (m), 4,30-4,11 (m), 3,83-3,53 (m), 3,16-3,07 (m), 3,02-2,92 (m), 2,51-2,39 (m), 1,85 (s), 1,62 (s), 1,61 (s), 1,60 (s), 1,45-1,43 (m), 1,40-1,35 (m), 1,34-1,29 (m), 1,28-1,23 (m), 1,10-0,99 (m).
25	1024,2	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,89 (d), 8,77 (d), 7,98 (s), 7,83-7,77 (m), 7,77-7,71 (m), 7,70-7,64 (m), 7,23-7,11 (m), 6,80-6,72 (m), 6,73-6,64 (m), 6,58-6,48 (m), 6,39-6,31 (m), 6,22-6,18 (m), 6,14-6,09 (m), 6,07-6,03 (m), 5,97 (s), 5,87-5,78 (m), 5,13-5,04 (m), 4,98-4,87 (m), 4,80 (s), 4,78 (s), 4,76-4,65 (m), 4,25-4,08 (m), 3,82-3,62 (m), 3,59-3,46 (m), 3,28-3,20 (m), 3,18-3,06 (m), 3,02-2,92 (m), 2,86 (s), 2,58-2,40 (m), 1,85 (s), 1,65-1,57 (m), 1,46-1,41 (m), 1,42-1,36 (m), 1,34-1,21 (m), 1,07 (s).
26	998,0	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,34 (m), 7,58-7,29 (m), 7,69-6,70 (m), 7,16 (s), 7,07 (m), 6,48-6,25 (m), 6,15-6,09 (m), 5,92 (m), 5,75-5,28 (m), 4,65 (m), 4,40-4,30 (m), 3,79 (m), 3,40-3,00 (m), 2,81-2,50 (m), 2,06 (m), 1,05-0,80 (m), 0,64 (m), 0,25 (m), 0,03 (m).
27	1016,3	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,79 (m), 7,88-7,67 (m), 7,07 (m), 6,67 (m), 6,43 (m), 6,34 (m), 6,22 (m), 5,90-5,60 (m), 4,71 (m), 4,06 (m), 3,56 (m), 3,26-2,80 (m), 2,40 (m), 1,74 (s), 1,40-0,95 (m), 0,55 (m), 0,34 (m).
28	954,1	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,90-8,67 (m), 7,80-7,69 (m), 7,68-7,56 (m), 7,24-7,14 (m), 7,14-7,04 (m), 6,89-6,70 (m), 6,67 (s), 6,63-6,47 (m), 6,46-6,34 (m), 5,09-4,95 (m), 4,70 (s), 4,69 (s), 3,39-3,34 (m), 3,21-3,14 (m), 3,06-2,92 (m), 2,53-2,36 (m), 1,87-1,75 (m), 1,44-1,16 (m), 1,11-0,96 (m).
29	1034,3	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,94 (d), 7,82-7,62 (m), 7,27-7,07 (m), 6,84-6,67 (m), 6,61-6,51 (m), 6,42 (dd), 6,35-6,23 (m), 4,84 (d), 4,75 (d), 4,67 (d), 4,56 (dd), 3,93 (dd), 3,07 (dd), 2,95 (qd), 2,58-2,38 (m), 1,84 (s), 1,64 (d), 1,41 (q), 1,35-1,27 (m), 1,27-1,20 (m), 1,12-1,02 (m), 0,84 (t), 0,80-0,69 (m).
30	948,0	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,89-8,68 (m), 7,80-7,75 (m), 7,65 (d), 7,62 (d), 7,25 (d), 7,20 (d), 7,14-7,07 (m), 6,99 (s), 6,98 (s), 6,85 (d), 6,81 (s), 6,78 (tt), 6,72 (s), 6,68 (s), 6,67-6,60 (m), 6,58 (s), 6,56-6,49 (m), 6,48-6,38 (m), 5,40-5,26 (m), 5,09-4,97 (m), 4,79 (s), 4,77-4,75 (m), 4,71 (s), 4,70 (s), 3,37 (s), 3,22-3,14 (m), 3,08-2,92 (m), 2,56-2,38 (m), 1,84 (s), 1,84 (s), 1,84 (s), 1,49-1,18 (m), 1,12-0,96 (metro).

ES 2 958 828 T3

(Continuación)

Ejemplo	ES/EM (m/z)	RMN <sup>1</sup> H
5 31	1054,3	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 8,86 (dd), 7,82-7,61 (m), 7,31-7,13 (m), 6,84-6,65 (m), 6,48 (d), 6,38-6,24 (m), 5,10-4,93 (m), 4,56 (dd), 3,95 (dd), 3,07 (dd), 3,00-2,91 (m), 2,51 (d), 1,84 (s), 1,62 (s), 1,36-1,27 (m), 1,25 (dd), 1,20 (s), 0,72 (d).
10 32	1048,4	RMN <sup>1</sup> H (cloroformo-d) δ: 7,60-7,55 (m), 7,55-7,50 (m), 7,28 (s), 7,19-7,13 (m), 7,04 (d), 6,69-6,61 (m), 6,21-6,13 (m), 4,84 (q), 4,73 (d), 4,48-4,32 (m), 3,92-3,73 (m), 3,02-2,86 (m), 1,84 (s), 1,71-1,64 (m), 1,64-1,57 (m), 1,48-1,40 (m), 1,19-1,12 (m), 0,96 -0,90 (m), 0,89-0,80 (m)
15 33	1022,1	RMN <sup>1</sup> H (cloroformo-d) δ: 7,72-7,65 (m), 7,59-7,53 (m), 7,24 (s), 7,02-6,95 (m), 6,91 (s), 6,79-6,74 (m), 6,64 (s), 6,57-6,50 (m), 6,25 (d), 6,21-6,15 (m), 6,00-5,95 (m), 5,86-5,79 (m), 5,36-5,26 (m), 4,95-4,91 (m), 3,86-3,72 (m), 3,70-3,54 (m), 3,03-2,88 (m), 2,87-2,76 (m), 2,58-2,40 (m), 1,44-1,33 (m), 1,23-1,15 (m), 1,12-1,02 (m)
20 34	986,2	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 8,85 (t), 7,75 (dd), 7,62 (dd), 7,19 (d), 7,08 (d), 6,85-6,72 (m), 6,40 (m), 5,07-4,89 (m), 3,34 (s), 3,30-3,12 (m), 3,06-2,90 (m), 2,51 (s), 2,47 (d), 1,83 (d), 1,62 (d), 1,36-1,16 (m), 1,22 (s), 0,87-0,66 (m).
25 35	1003,2	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 7,85 -7,56 (m), 7,32-7,10 (m), 6,92-6,56 (m), 6,52 (ddd), 6,40-6,21 (m), 4,76-4,49 (m), 4,01-3,60 (m), 3,06 (dd), 3,02-2,79 (m), 2,46 (ddd), 1,84 (s), 1,44-1,19 (m), 1,18-0,92 (m).
30 36	1020,9	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 7,72 (d), 7,66 (d), 7,30-7,13 (m), 6,76 (t), 6,46 (d), 6,29 (d), 4,69-4,46 (m), 3,06 (dd), 3,02-2,80 (m), 2,49 (s), 1,84 (s), 1,49-1,17 (m), 1,11-0,92 (m).
35 37	1036,3	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 8,85 (dd), 7,84-7,62 (m), 7,28-7,05 (m), 6,93-6,64 (m), 6,44 (dd), 6,39-6,30 (m), 6,15-5,68 (m), 5,05-4,96 (m), 4,94-4,87 (m), 4,26-4,05 (m), 3,86-3,61 (m), 3,09 (dt), 3,00-2,91 (m), 2,49 (qd), 1,84 (s), 1,63 (d), 1,36-1,27 (m), 1,27-1,22 (m), 1,23-1,16 (m), 0,80-0,66 (m).
40 38	946,2	-
40 39	972,2	-
45 40	900,2	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 7,91-7,85 (m), 7,77-7,72 (m), 7,66-7,58 (m), 7,29-7,24 (m), 7,23-7,15 (m), 7,11 (dd), 6,85-6,51 (m), 6,40-6,27 (m), 5,36-5,27 (m), 5,06-4,97 (m), 4,81-4,65 (m), 3,33 (s), 3,24-3,16 (m), 3,15-3,06 (m), 3,03 (s), 3,02-2,88 (m), 2,80-2,73 (m), 2,73-2,65 (m), 2,54-2,37 (m), 1,83 (d), 1,44-1,22 (m), 1,12-0,88 (m).
50 41	976,2	RMN <sup>1</sup> H (cloroformo-d) δ: 7,60-7,56 (m), 7,55-7,47 (m), 7,42 (s), 7,41-7,36 (m), 7,33-7,29 (m), 7,25-7,24 (m), 7,24-7,22 (m), 7,21-7,17 (m), 7,12-7,06 (m), 7,03-6,98 (m), 6,83-6,80 (m), 6,70-6,68 (m), 6,68-6,66 (m), 6,66-6,62 (m), 6,56-6,53 (m), 6,52-6,46 (m), 6,24 (dd), 5,31 (t), 5,18 (t), 4,95-4,85 (m), 4,83-4,76 (m), 4,75-4,68 (m), 4,65 (d), 4,59 (t), 4,51-4,44 (m), 4,43-4,34 (m), 3,16-3,05 (m), 3,03-2,88 (m), 2,87-2,78 (m), 2,53-2,41 (m), 1,89-1,85 (m), 1,59-1,48 (m), 1,47-1,33 (m), 1,29-1,13 (m)

ES 2 958 828 T3

(Continuación)

Ejemplo	ES/EM (m/z)	RMN <sup>1</sup> H
42	-	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 8,90-8,70 (m), 7,80-7,66 (m), 7,23-7,05 (m), 6,94-6,70 (m), 6,50 (m), 6,34 (m), 6,25 -5,80 (m), 5,10-4,90 (m), 4,18 (m), 3,80-3,60 (m), 3,35-2,90 (m), 2,51 (m), 1,84 (s), 1,28 (m)
43	870,0	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 7,74 (dd), 7,65-7,57 (m), 7,24-7,14 (m), 7,09 (d), 7,00-6,56 (m), 6,50-6,34 (m), 5,27 (dd), 5,04-4,88 (m), 3,25 (s), 3,21 (s), 3,15 (dd), 3,07-2,91 (m), 1,83 (s), 1,39-1,16 (m).
44	878,1	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 7,79-7,70 (m), 7,66 -7,57 (m), 7,27 (d), 7,17 (d), 7,11 (d), 6,80-6,71 (m), 6,68-6,59 (m), 6,55 (d), 6,46-6,35 (m), 6,25 (s), 6,20 (s), 5,31 (dd), 5,01 (t), 4,94-4,86 (m), 3,35-3,32 (m), 3,25 (s), 3,22 (s), 3,19-3,12 (m), 3,05-2,90 (m), 1,83 (d), 1,70-1,58 (m), 1,58-1,51 (m), 1,36-1,18 (m), 0,97-0,83 (m), 0,72-0,55 (m).
45	771,9	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 9,11 (s), 9,10-8,99 (m), 7,76 (d), 7,69-7,58 (m), 7,28-7,14 (m), 7,11 (d), 6,79-6,70 (m), 6,68-6,56 (m), 6,56-6,47 (m), 6,42 (t), 5,34-5,25 (m), 5,21 (d), 5,14 (s), 4,98 (q), 3,33 (s), 3,27-3,17 (m), 3,06-2,92 (m), 1,83 (d), 1,34-1,22 (m).
46	772,0	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 7,76-7,71 (m), 7,61 (dd), 7,23 (d), 7,14-7,06 (m), 6,74 (t), 6,67-6,59 (m), 6,51 (d), 6,42 (dd), 5,31-5,23 (m), 4,99 (t), 3,95-3,78 (m), 3,25 (s), 3,23 (s), 3,21-3,13 (m), 3,07-2,88 (m), 1,83 (s), 1,35 -1,17 (m).
47	771,1	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 9,02 (d), 8,93 (d), 8,80 (s), 8,73 (s), 7,78 (d), 7,77 (d), 7,64 (d), 7,60 (d), 7,30-7,19 (m), 7,13 (d), 6,80-6,72 (m), 6,68-6,60 (m), 6,57-6,54 (m), 6,42 (d), 5,34 (t), 5,01-4,94 (m), 4,93-4,86 (m), 3,34 (s), 3,27-3,18 (m), 3,04 (s), 3,03-2,89 (m), 1,83 (d), 1,36-1,18 (m).
48	771,0	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 9,01-8,89 (m), 7,94 (s), 7,83 (s), 7,77-7,73 (m), 7,70 (s), 7,63 (d), 7,60 (d), 5,32-5,26 (m), 5,12 (s), 5,06 (s), 5,03 -4,95 (m), 3,28-3,17 (m), 3,06-2,92 (m), 1,83 (s), 1,35-1,21 (m).
49	770,1	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 9,04 (d), 8,97 (d), 8,86 (s), 8,73 (t), 7,78 (dd), 7,65 (d), 7,61 (d), 7,59-7,56 (m), 7,53-7,48 (m), 7,40-7,35 (m), 7,29 (d), 7,20 (d), 7,15 (d), 6,80-6,72 (m), 6,69-6,58 (m), 6,43 (d), 5,39-5,29 (m), 5,02-4,90 (m), 4,88 (d), 3,35 (s), 3,29-3,18 (m), 3,07-2,85 (m), 1,83 (s), 1,38-1,18 (m).
50	770,0	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 7,74 (dd), 7,64-7,50 (m), 7,20 (dd), 7,11 (d), 6,79-6,69 (m), 6,68-6,58 (m), 6,53 (d), 6,44-6,33 (m), 6,30 (t), 5,31 (dd), 4,99 (t), 4,80 (s), 4,75 (s), 3,28-3,09 (m), 3,02 (s), 3,01-2,91 (m), 1,84 (d), 1,35-1,18 (m).
51	938,9	-
52	950,0	-
53	896,1	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,57- 7,47 (m), 7,32 (d), 7,13 (d), 7,02 (d), 6,95 (d), 6,69-6,58 (m), 6,51-6,42 (m), 6,20 (t), 6,15 (d), 6,06 (s), 5,54-5,44 (m), 4,99 (q), 4,49 (t), 4,45-4,37 (m), 3,40 (s), 3,39 (s), 3,17 (s), 2,99 (s), 2,96-2,75 (m), 1,88 (d), 1,83-1,67 (m), 1,45-1,36 (m), 1,29-1,17 (m), 1,09-0,97 (m), 0,73-0,58 (m).

ES 2 958 828 T3

(Continuación)

Ejemplo	ES/EM (m/z)	RMN <sup>1</sup> H
54	820,2	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,09 (s), 7,86-7,76 (m), 7,66-7,49 (m), 7,08 (d), 6,59-6,44 (m), 6,32 (d), 6,30-6,18 (m), 4,84-4,69 (m), 4,36-4,08 (m), 3,42 (s), 3,36 (s), 3,24-3,12 (m), 3,02 (s), 2,99-2,84 (m), 1,87 (d), 1,43-1,20 (m).
55	756,1	-
56	904,1	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,67- 7,50 (m), 7,38 (s), 7,31-7,27 (m), 7,23-7,15 (m), 6,97 (d), 6,92-6,57 (m), 6,55-6,45 (m), 6,25 (d), 6,20 (t), 5,60-5,52 (m), 5,06-4,96 (m), 4,93 (s), 3,40 (s), 3,39 (s), 3,30 (s), 3,09 (s), 3,04-2,88 (m), 2,85-2,72 (m), 1,87 (s), 1,46-1,37 (m), 1,28-1,15 (m).
57	986,0	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 8,88 (d), 8,79 (s), 7,79 (d), 7,72 (d), 7,66 (d), 7,21 (dd), 6,90 (d), 6,88 (d), 6,84 (d), 6,81 (d), 6,80-6,73 (m), 6,73-6,64 (m), 6,56-6,51 (m), 6,49 (d), 6,47 (d), 6,37-6,29 (m), 6,14-5,74 (m), 4,83-4,80 (m), 4,80-4,76 (m), 4,76-4,70 (m), 4,27-4,07 (m), 3,83-3,59 (m), 3,28-3,21 (m), 3,12-3,02 (m), 3,01-2,91 (m), 2,90-2,81 (m), 2,56-2,41 (m), 1,84 (s), 1,40 (q), 1,35-1,22 (m), 1,16-1,01 (m), 1,01-0,92 (m).
58	950,0	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,61-7,48 (m), 7,37 (s), 7,21-7,08 (m), 7,01-6,46 (m), 6,22 (dd), 5,02 (dd), 4,95 (s), 3,40 (s), 3,39 (s), 3,29 (s), 3,09 (s), 3,05-2,88 (m), 2,87-2,69 (m), 1,87 (s), 1,44-1,36 (m), 1,29-1,14 (m).
59	910,1	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,61-7,48 (m), 7,37 (s), 7,21-7,08 (m), 7,01- 6,46 (m), 6,22 (dd), 5,02 (dd), 4,95 (s), 3,40 (s), 3,39 (s), 3,29 (s), 3,09 (s), 3,05-2,88 (m), 2,87-2,69 (m), 1,87 (s), 1,44-1,36 (m), 1,29-1,14 (m).
60	784,2	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,71 (s), 7,68 (s), 7,57-7,48 (m), 7,40-7,29 (m), 7,20-7,13 (m), 6,98 (d), 6,67-6,59 (m), 6,55-6,42 (m), 6,36 (s), 6,31-6,27 (m), 6,22 (d), 5,45 (q), 4,99-4,89 (m), 4,54 (d), 3,40 (d), 3,20 (s), 2,94-2,73 (m), 1,87 (s), 1,44-1,37 (m), 1,28-1,14 (m).
61	821,1	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,22 (d), 8,19 (d), 7,85-7,73 (m), 7,59-7,37 (m), 7,37-7,27 (m), 7,25-7,15 (m), 7,13 (s), 6,98 (d), 6,62-6,50 (m), 6,49-6,39 (m), 6,33 (d), 6,17-6,04 (m), 5,45 (q), 5,08 -4,99 (m), 4,95 (q), 3,39 (d), 3,22 (s), 3,08 (s), 2,88-2,72 (m), 1,88 (d), 1,45-1,38 (m), 1,26-1,17 (m).
62	820,3	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,59 (s), 9,40 (s), 8,30-8,11 (m), 8,07 (s), 7,90-7,73 (m), 7,64-7,37 (m), 7,10 (d), 7,02 (d), 6,56 (t), 6,45 (d), 6,26 (dd), 5,51-5,37 (m), 5,34-4,90 (m), 3,39 (s), 3,30 (s), 3,28 (s), 3,16-2,82 (m), 1,87 (s), 1,32 (d).
63	821,2	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,59 (s), 9,40 (s), 8,30-8,11 (m), 8,07 (s), 7,90-7,73 (m), 7,64-7,37 (m), 7,10 (d), 7,02 (d), 6,56 (t), 6,45 (d), 6,26 (dd), 5,51-5,37 (m), 5,34-4,90 (m), 3,39 (s), 3,30 (s), 3,28 (s), 3,16-2,82 (m), 1,87 (s), 1,32 (d).
64	878,3	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,88-7,73 (m), 7,66 (t), 7,60-7,52 (m), 7,44 (s), 7,40-7,32 (m), 7,34-7,18 (m), 7,06 (d), 6,71-6,62 (m), 6,57-6,49 (m), 6,48 (d), 6,32-6,27 (m), 6,24-6,18 (m), 5,54 (q), 5,04-4,96 (m), 4,91-4,69 (m), 3,40 (s), 3,36 (s), 3,32 (s), 3,17 (s), 3,12-3,01 (m), 2,99-2,88 (m), 2,75 (s), 1,85 (s), 1,73 (dt), 1,42-1,35 (m), 1,27-1,16 (m), 1,07 (t).

(Continuación)

Ejemplo	ES/EM (m/z)	RMN <sup>1</sup> H
5 65	838,2	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,85 (s), 7,75 (s), 7,62-7,50 (m), 7,50-7,44 (m), 7,43-7,36 (m), 7,30 (s), 7,19 (d), 7,02 (d), 6,66-6,59 (m), 6,55-6,46 (m), 6,38 (d), 6,21 (td), 5,51 (q), 4,97 (q), 4,78 (s), 4,74 (d), 3,41 (s), 3,39 (s), 3,25 (s), 3,13 (s), 3,04-2,86 (m), 2,85-2,76 (m), 1,87 (s), 1,45-1,39 (m), 1,29-1,15 (metro).
10 66	770,3	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,06 (s), 7,79 (s), 7,63 (d), 7,60-7,49 (m), 7,26 (s), 7,13-7,02 (m), 6,61 (t), 6,51 (s), 6,42 (d), 6,27 (dd), 5,44-5,22 (m), 4,77 (d), 4,00 (s), 3,41 (s), 3,39 (s), 3,36 (s), 3,21-3,13 (m), 3,03-2,97 (m), 2,97-2,87 (m), 1,86 (s), 1,40-1,19 (m).
15 67	1008,8	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,90 (d), 8,69 (d), 7,90-7,56 (m), 7,30-7,05 (m), 6,91-6,62 (m), 6,55 (d), 6,45 (dd), 6,38-6,15 (m), 5,48 (s), 5,06-4,91 (m), 4,70-4,48 (m), 4,43-4,05 (m), 3,93 (dq), 3,73 (dd), 3,57-3,34 (m), 3,27-3,01 (m), 3,03-2,82 (m), 2,62-2,30 (m), 1,84 (s), 1,52-1,35 (m), 1,39-1,17 (m), 1,19-0,81 (m).
20 68	994,4	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d4) δ 7,81-7,62 (m), 7,28-7,14 (m), 6,81-6,69 (m), 6,55 (d, J = 6,9 Hz), 6,46 (d, J = 7,7 Hz), 6,32-6,25 (m), 4,98 (s), 4,88 (s), 4,75 (d, J = 16,3 Hz), 4,68-4,62 (m), 4,58 (dd, J = 15,7, 7,5 Hz), 4,21 (d, J = 8,0 Hz), 3,93 (dd, J = 16,1, 8,1 Hz), 3,74 (d, J = 7,9 Hz), 3,66 (d, J = 5,0 Hz), 3,56 (d, J = 5,0 Hz), 3,22 (s), 3,08 (dd, J = 13,4, 7,4 Hz), 3,01-2,88 (m), 2,51 (t, J = 4,5 Hz), 2,48 (s), 1,83 (s), 1,41 (q, J = 7,0 Hz), 1,32-1,19 (m).
25 30 35 69	994,2	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,85 (dd), 7,97 (s), 7,75-7,53 (m), 7,23 (s), 7,14 (d), 6,84-6,56 (m), 6,54-6,38 (m), 5,42-4,96 (m), 4,94-4,50 (m), 4,38 (dt), 3,16 (dd), 3,11-2,92 (m), 2,86 (d), 2,67-2,30 (m), 1,84 (d), 1,51-0,93 (m).

### VIII. Resultados

40 Descripción del ensayo biológico

[0257] Las propiedades antivirales de un compuesto descrito en el presente documento pueden determinarse usando la Prueba A que se describe a continuación.

45 Prueba A: Ensayo antiviral en células MT4

[0258] Para el ensayo antiviral, se agregaron 40 µL de una concentración requerida para lograr una concentración de prueba IX efectiva final del compuesto diluido en serie tres veces en medio de cultivo con suero fetal bovino (FBS) al 10 % a cada pocillo de una placa de 384 pocillos (10 concentraciones) por cuadruplicado. A continuación, las células MT-4 se mezclaron con VIH-IIIb a una multiplicidad de infección (m.o.i.) de 0,003 durante 1 hora, después de lo cual se añadieron inmediatamente 35 µL de mezcla de virus/células (2000 células) a cada pocillo que contenía 40 µL de compuesto diluido. A continuación, las placas se incubaron a 37 °C durante 5 días.

[0259] Después de 5 días de incubación, se añadieron 25 µl de reactivo CellTiter-Glo™ concentrado 2X (n.º de catálogo G7571, Promega Biosciences, Inc., Madison, WI) a cada pocillo que contenía células MT-4. La lisis celular se llevó a cabo mediante incubación a temperatura ambiente durante 10 min y luego se leyó la quimioluminiscencia. Los valores de CE50 se calcularon como la concentración del compuesto que causó una disminución del 50 % en la señal de luminiscencia, una medida de la replicación del VIH-1. En la siguiente tabla se muestra el porcentaje de inhibición de la muerte celular inducida por virus calculado a partir de la curva de respuesta a la dosis a concentraciones de fármaco de 200 nM y 10 nM.

Prueba B: Ensayo de citotoxicidad

[0260] La citotoxicidad del compuesto y los valores CC50 correspondientes se determinaron usando el mismo protocolo que se describe en el ensayo antiviral (Prueba A), excepto que se usaron células no infectadas.

**[0261]** Los compuestos de la presente invención demuestran actividad antiviral (Prueba A) como se muestra en la siguiente tabla. A continuación, se muestran los valores correspondientes para CC50 y el porcentaje de inhibición de la muerte celular inducida por virus en presencia de una concentración de fármaco de 0,20  $\mu\text{M}$  y 0,01  $\mu\text{M}$ .

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

Ejemplo	% de inhibición a 0,20 $\mu\text{M}$	% de inhibición a 0,01 $\mu\text{M}$	CC <sub>50</sub> (nM)
1M	96	96	>57143
2F	100	100	>57143
3F	100	100	21812
4	92	92	>44108
5	93	93	>57143
6	100	100	>57143
7	94	94	>57143
8	94	94	>57143
9	96	96	>57143
10	100	100	18453
11	92	92	>57143
12	94	94	>57143
13	100	100	>57143
14	100	100	>57143
15	98	98	>57143
16	98	98	>57143
17	98	98	>23951
18	100	100	41578
19	97	97	>57143
20	89	89	>57143
21	100	100	>57143
22	94	94	>57143
23	100	100	>57143
24	100	100	9074
25	100	100	>57143
26	100	100	>57143
27	100	100	>57143
28	99	99	16538
29	100	100	>57143
30	99	99	>57143
31	98	97	>57143
32	100	100	>57143
33	97	97	>57143
34	90	89	>57143

65

(Continuación)

Ejemplo	% de inhibición a 0,20 $\mu$ M	% de inhibición a 0,01 $\mu$ M	CC <sub>50</sub> (nM)	
5	35	97	97	>57143
	36	93	93	>57143
	37	92	92	>57143
	38	93	93	>57143
10	39	99	99	>57143
	40	84	84	>57143
	41	100	100	>57143
15	42	89	89	>57143
	43	87	87	>57143
	44	92	87	>54761
20	45	97	96	20075
	46	10	0	>54612
	47	0	0	>57143
25	48	0	0	>57143
	49	90	0	>57143
	50	36	0	>53589
30	51	91	67	51193
	52	93	93	>57143
	53	93	93	>57143
35	54	99	18	29815
	55	96	86	22158
	56	91	0	23516
	57	91	59	>57143
40	58	95	95	>57143
	59	93	81	>57143
	60	100	100	19225
45	61	98	3	28377
	62	93	56	30666
	63	100	1	21835
50	64	94	45	>50000
	65	100	27	>50000
	66	97	61	11699
55	67	0	13	>50000
	68	100	100	>50000
	69	92	92	>50000
60	70	85	85	>50000

**[0262]** Los datos anteriores representan un promedio a lo largo del tiempo de cada ensayo para cada compuesto. Para ciertos compuestos, se han realizado múltiples ensayos durante la vida del proyecto. Por lo tanto, los datos informados en las tablas incluyen los datos informados en el documento de prioridad, así como los datos de los ensayos realizados en el período intermedio. En la tabla anterior, los valores porcentuales de inhibición se han normalizado al 100 %, donde el cálculo del porcentaje de inhibición habría resultado en un valor superior a 100.

5 **[0263]** En algunas formas de realización, los compuestos demuestran >10% de inhibición a 0,20  $\mu\text{M}$ . En una forma de realización, los compuestos demuestran >30% de inhibición a 0,20  $\mu\text{M}$ . En algunas formas de realización, los compuestos demuestran >50% de inhibición a 0,20  $\mu\text{M}$ . En algunos En algunas formas de realización, los compuestos demuestran una inhibición >70 % a 0,20  $\mu\text{M}$ . En algunas formas de realización, los compuestos demuestran una inhibición >75 % a 0,20  $\mu\text{M}$ . En algunas formas de realización, los compuestos demuestran una inhibición >80 % a 0,20  $\mu\text{M}$ . En algunas formas de realización, los compuestos demuestran una inhibición >85% a 0,20  $\mu\text{M}$ . En algunas formas de realización, los compuestos demuestran una inhibición >90% a 0,20  $\mu\text{M}$ . En algunas formas de realización, los compuestos demuestran una inhibición >95% a 0,20  $\mu\text{M}$ . Debe entenderse que los compuestos descritos en el presente documento se pueden agrupar según su % de inhibición como se describe anteriormente.

15 **[0264]** En algunas formas de realización, los compuestos demuestran >10% de inhibición a 0,20  $\mu\text{M}$ . En una forma de realización, los compuestos demuestran >30% de inhibición a 0,20  $\mu\text{M}$ . En algunas formas de realización, los compuestos demuestran >50% de inhibición a 0,20  $\mu\text{M}$ . En algunos En algunas formas de realización, los compuestos demuestran una inhibición >70 % a 0,20  $\mu\text{M}$ . En algunas formas de realización, los compuestos demuestran una inhibición >75 % a 0,20  $\mu\text{M}$ . En algunas formas de realización, los compuestos demuestran una inhibición >80 % a 0,20  $\mu\text{M}$ . En algunas formas de realización, los compuestos demuestran una inhibición >85% a 0,20  $\mu\text{M}$ . En algunas formas de realización, los compuestos demuestran una inhibición >90% a 0,20  $\mu\text{M}$ . En algunas formas de realización, los compuestos demuestran una inhibición >95% a 0,20  $\mu\text{M}$ . Debe entenderse que los compuestos descritos en este documento se pueden agrupar según su % de inhibición como se describe anteriormente.

25 **[0265]** En algunas formas de realización, un compuesto tiene cualquiera de las fórmulas proporcionadas en el presente documento, donde el compuesto presenta una inhibición del 85 % al 110 % de la muerte celular inducida por virus a 0,20  $\mu\text{M}$ . En algunas formas de realización, un compuesto tiene cualquiera de las fórmulas proporcionadas en el presente documento, en las que el el compuesto muestra una inhibición del 85 % al 110 % de la muerte celular inducida por virus a 0,20  $\mu\text{M}$ . En algunas formas de realización, un compuesto es de cualquier fórmula proporcionada en este documento, en la que el compuesto exhibe de 50-100, 60-100, 70-100, 80-100 o 90-100 % inhibición de eliminación de células inducida por virus a 0,20  $\mu\text{M}$  o a 0,01  $\mu\text{M}$ .

30 **[0266]** Se entiende que el % de inhibición puede evaluarse mediante técnicas conocidas en la técnica. En una variación particular, un compuesto tiene cualquiera de las fórmulas proporcionadas en el presente documento, donde el compuesto muestra una inhibición del 85 % al 100 % de la muerte celular inducida por virus a 0,20  $\mu\text{M}$  o a 0,01  $\mu\text{M}$ , según se mide mediante el método proporcionado en la Prueba A y Prueba B secciones discutidas anteriormente.

35 **[0267]** El porcentaje de inhibición de la muerte celular inducida por virus a 0,20  $\mu\text{M}$  y 0,01  $\mu\text{M}$  se midió mediante el método proporcionado en las secciones de Prueba A y Prueba B discutidas anteriormente.

40 **[0268]** Las respuestas farmacológicas específicas observadas pueden variar según y dependiendo del compuesto activo particular seleccionado y si hay vehículos farmacéuticos y/o compuestos farmacéuticamente activos presentes, así como el tipo de formulación y modo de administración empleado, y tales variaciones o diferencias esperadas. en los resultados se contemplan de acuerdo con la práctica de la presente invención.

45 **[0269]** Los Ejemplos proporcionados en el presente documento describen la síntesis de los compuestos descritos en el presente documento, así como los intermedios utilizados para preparar los compuestos. Debe entenderse que los pasos individuales descritos en este documento pueden combinarse. También debe entenderse que pueden combinarse lotes separados de un compuesto y luego llevarse a cabo en el siguiente paso de síntesis.

50 **[0270]** El uso de los términos "un", "una", "el" y "ella" y referencias similares en el contexto de esta divulgación (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) deben interpretarse para cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario. Todos los métodos descritos en este documento se pueden realizar en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en este documento o que el contexto lo contradiga claramente. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje ejemplar (p. ej., como, preferido, preferentemente) proporcionado en este documento, pretende simplemente ilustrar más el contenido de la descripción y no supone una limitación en el alcance de las reivindicaciones. Ningún lenguaje en la especificación debe interpretarse como una indicación de cualquier elemento no reivindicado como esencial para la práctica de la presente divulgación.

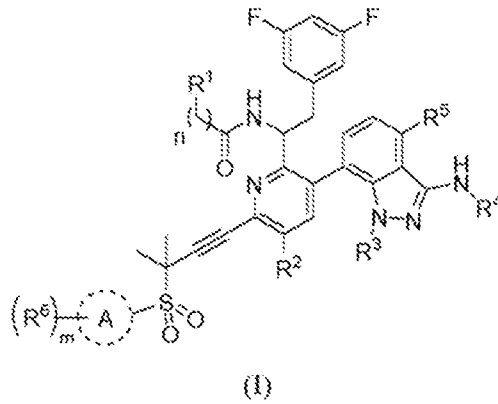
60 **[0271]** En el presente documento se describen formas de realización alternativas de la divulgación reivindicada, incluido el mejor modo conocido por los inventores para poner en práctica la invención reivindicada. De éstas, las variaciones de las formas de realización descritas se harán evidentes para los expertos en la materia tras leer la descripción anterior. Los inventores esperan que los expertos en la técnica empleen tales variaciones según sea apropiado (por ejemplo, alterar o combinar características o formas de realización), y los inventores pretenden que la invención se practique de forma diferente a como se describe específicamente en este documento.

65 **[0272]** Además, cualquier combinación de los elementos descritos anteriormente en todas las variaciones posibles de los mismos está abarcada por la invención a menos que se indique lo contrario en este documento o que el contexto lo contradiga claramente.

**[0273]** El uso de valores numéricos individuales se establece como aproximaciones como si los valores estuvieran precedidos por la palabra "sobre" o "aproximadamente". De manera similar, los valores numéricos en los diversos rangos especificados en esta solicitud, a menos que se indique expresamente lo contrario, se establecen como aproximaciones como si los valores mínimo y máximo dentro de los rangos establecidos estuvieran precedidos por la palabra "sobre" o "aproximadamente". De esta manera, pueden usarse variaciones por encima y por debajo de los rangos indicados para lograr sustancialmente los mismos resultados que los valores dentro de los rangos. Tal como se utilizan en el presente, los términos "sobre" y "aproximadamente" cuando se refieren a un valor numérico tendrán su significado simple y ordinario para una persona con conocimientos ordinarios en la técnica con el que el tema divulgado está más estrechamente relacionado o la técnica relevante para el rango o elemento en cuestión. La cantidad de ampliación del límite numérico estricto depende de muchos factores. Por ejemplo, algunos de los factores que se pueden considerar incluyen la criticidad del elemento y/o el efecto que tendrá una determinada cantidad de variación en el rendimiento del objeto reclamado, así como otras consideraciones conocidas por los expertos en la técnica. Como se usa en este documento, el uso de diferentes cantidades de dígitos significativos para diferentes valores numéricos no pretende limitar cómo el uso de las palabras "sobre" o "aproximadamente" servirá para ampliar un valor o rango numérico particular. Además, la divulgación de rangos pretende ser un rango continuo que incluye todos los valores entre los valores mínimo y máximo más la ampliación del rango proporcionada por el uso del término "alrededor de" o "aproximadamente". Por lo tanto, la enumeración de rangos de valores en este documento tiene la intención de servir simplemente como un método abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que se encuentra dentro del rango, a menos que se indique lo contrario en este documento, y cada valor por separado se incorpora a la especificación como si se mencionara individualmente en este documento. En un aspecto, aproximadamente un valor incluye y pretende ese valor per se. Por ejemplo, aproximadamente x incluye y tiene la intención de x per se.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



en el que

A es un carbociclo de 3-6 miembros;  
n es 0, 1 o 2;  
m es 0, 1 o 2;

R<sup>1</sup> es heteroarilo de 5-12 miembros o heterociclo de 5-12 miembros, en el que cualquier heteroarilo de 5-12 miembros o heterociclo de 5-12 miembros de R<sup>1</sup> no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z<sup>1</sup>, en el que los grupos Z<sup>1</sup> son iguales o diferentes;

cada Z<sup>1</sup> es independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), halógeno o -CN, en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) de Z<sup>1</sup> no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z<sup>1a</sup>, donde los grupos Z<sup>1a</sup> son iguales o diferentes;

cada Z<sup>1a</sup> es independientemente halógeno, carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -OH o -CN;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, -OH o -CN;

R<sup>3</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o heterociclo de 3-5 miembros, en el que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno;

R<sup>4</sup> es hidrógeno, -S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, -S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)carbociclo, o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que cualquier -S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo, -S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)carbociclo, o heteroarilo de 5-6 miembros de R<sup>4</sup> no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 grupos Z<sup>2</sup>, en los que los grupos Z<sup>2</sup> son iguales o diferentes;

Z<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 grupos Z<sup>2a</sup>, donde los grupos Z<sup>2a</sup> son iguales o diferentes;

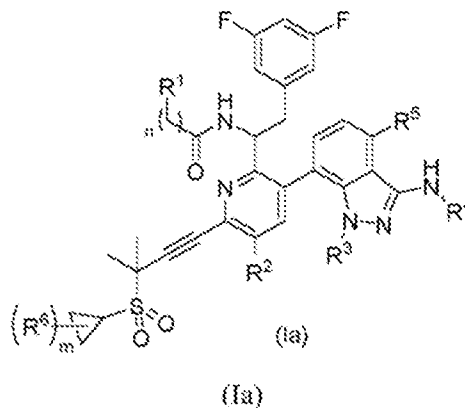
Z<sup>2a</sup> es hidroxilo o halógeno;

R<sup>5</sup> es hidrógeno o halógeno; y

R<sup>6</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es un compuesto de fórmula Ia:



en el que:

n es 0, 1 o 2;

m es 0 o 1;

R<sup>1</sup> es heteroarilo de 5-9 miembros o heterociclo de 5-9 miembros, donde cualquier heteroarilo de 5-9 miembros o heterociclo de 5-9 miembros de R<sup>1</sup> no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z<sup>1</sup>, donde los grupos Z<sup>1</sup> son iguales o diferentes;

cada Z<sup>1</sup> es independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) o halógeno, en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) de Z<sup>1</sup> no está sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z<sup>1a</sup>, donde los grupos Z<sup>1a</sup> son iguales o diferentes;

cada Z<sup>1a</sup> es independientemente halógeno o carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>);

R<sup>2</sup> es hidrógeno o yoduro;

R<sup>3</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) o heterociclo de 3-5 miembros, en el que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) no está sustituido o está sustituido con 2 o 3 átomos de halógeno;

R<sup>4</sup> es hidrógeno, -S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alquilo, -S(O)<sub>2</sub>-ciclopropilo, o heteroarilo de 5 miembros, en el que cualquier -S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alquilo, -S(O)<sub>2</sub>-ciclopropilo o heteroarilo de 5 miembros de R<sup>4</sup> no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 grupos Z<sup>2</sup>, en los que los grupos Z<sup>2</sup> son iguales o diferentes;

Z<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o ciclopropilo, en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o ciclopropilo no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 grupos Z<sup>2a</sup>, en el que los grupos Z<sup>2a</sup> son iguales o diferentes;

Z<sup>2a</sup> es hidroxilo o flúor;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, cloro o flúor; y

R<sup>6</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).

3. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

n es 0, 1 o 2;

m es 0 o 1;

R<sup>1</sup> es heteroarilo de 5 a 9 miembros que no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z<sup>1</sup>, en el que los grupos Z<sup>1</sup> son iguales o diferentes;

cada Z<sup>1</sup> es independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) o halógeno, en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) de Z<sup>1</sup> no está sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z<sup>1a</sup>, donde los grupos Z<sup>1a</sup> son iguales o diferentes;

cada Z<sup>1a</sup> es independientemente halógeno o carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>);

R<sup>2</sup> es hidrógeno o yoduro;

R<sup>3</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) o heterociclo de 3-5 miembros, en el que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) no está sustituido o está sustituido con 2 o 3 átomos de flúor;

R<sup>4</sup> es hidrógeno, -S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alquilo, -S(O)<sub>2</sub>-ciclopropilo, o heteroarilo de 5 miembros, en el que cualquier -S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alquilo, -S(O)<sub>2</sub>-ciclopropilo o heteroarilo de 5 miembros de R<sup>4</sup> no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 grupos Z<sup>2</sup>, en los que los grupos Z<sup>2</sup> son iguales o diferentes;

Z<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o ciclopropilo, en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o ciclopropilo no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 grupos Z<sup>2a</sup>, en el que los grupos Z<sup>2a</sup> son iguales o diferentes;

Z<sup>2a</sup> es hidroxilo o flúor;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, cloro o flúor; y

R<sup>6</sup> es metilo.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

n es 0, 1 o 2;

m es 0 o 1;

R<sup>1</sup> es heteroarilo de 5-9 miembros que no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z<sup>1</sup>, en el que los grupos Z<sup>1</sup> son iguales o diferentes;

cada Z<sup>1</sup> es independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) o halógeno, en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) de Z<sup>1</sup> no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z<sup>1a</sup>, donde los grupos Z<sup>1a</sup> son iguales o diferentes;

cada Z<sup>1a</sup> es independientemente halógeno o carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>);

R<sup>2</sup> es hidrógeno;

R<sup>3</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) o heterociclo de 4 miembros, en el que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) no está sustituido o está sustituido con 2 o 3 átomos de flúor;

R<sup>4</sup> es -S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alquilo, -S(O)<sub>2</sub>-ciclopropilo, o heteroarilo de 5 miembros, en el que cualquier -S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alquilo, -S(O)<sub>2</sub>-ciclopropilo o heteroarilo de 5 miembros de R<sup>4</sup> no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 grupos Z<sup>2</sup>, donde los grupos Z<sup>2</sup> son iguales o diferentes;

Z<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o ciclopropilo, en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o ciclopropilo no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 grupos Z<sup>2a</sup>, en el que los grupos Z<sup>2a</sup> son iguales o diferentes;

Z<sup>2a</sup> es hidroxilo o flúor;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, cloro o flúor; y

R<sup>6</sup> es metilo.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1.

5 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 0.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>1</sup> es

10



15

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R<sup>1</sup> es

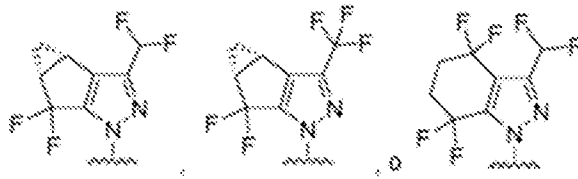
20



25

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>1</sup> es

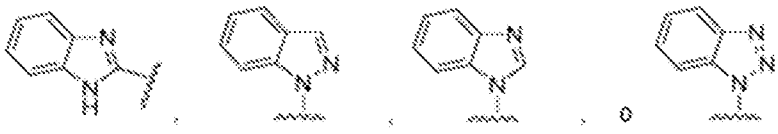
30



35

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>1</sup> es

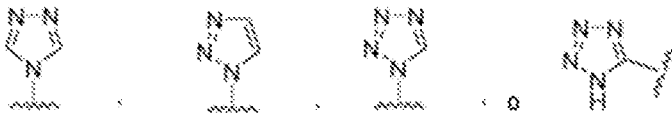
40



45

o  
en el que R<sup>1</sup> es

50



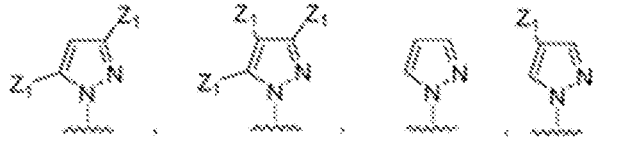
55

11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R<sup>1</sup> es

60

65

5



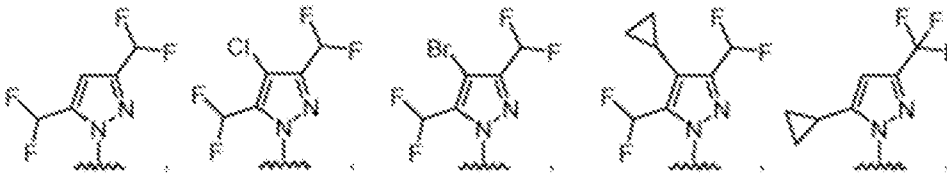
10



15

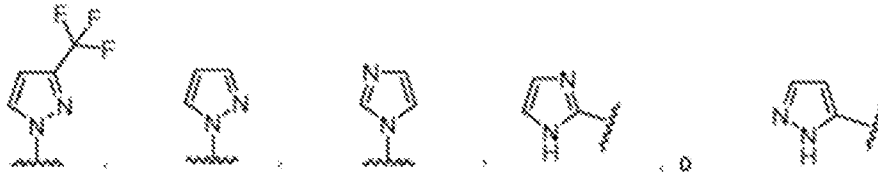
12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 u 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R<sup>1</sup> es

20



25

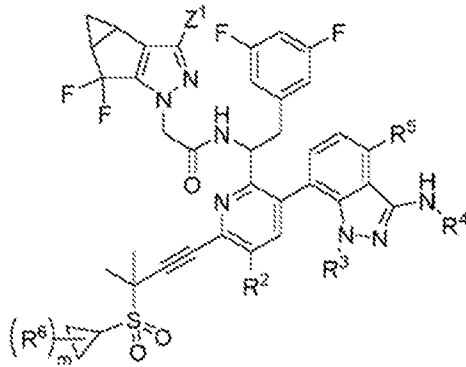
30



35

13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es un compuesto de fórmula Ib:

40



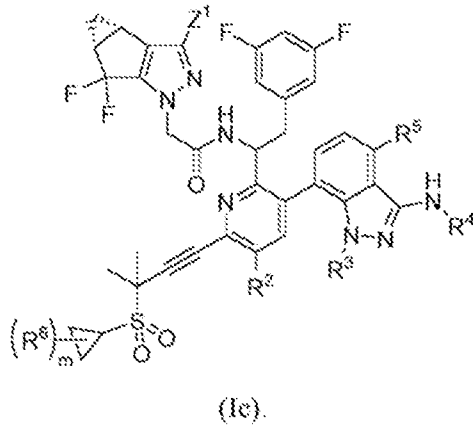
(Ib).

55

por ejemplo,  
un compuesto de fórmula Ic:

60

65



14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, 12 o 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z<sup>1</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con 2 o 3 átomos de halógeno, un grupo ciclopropilo, o halógeno, por ejemplo, donde Z<sup>1</sup> es -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, o halógeno, más particularmente donde Z<sup>1</sup> es -CHF<sub>2</sub> o -CF<sub>3</sub>.

15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 5-14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>2</sup> es hidrógeno o yoduro.

16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R<sup>3</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o un heterociclo de 4 miembros, donde el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, por ejemplo, donde R<sup>3</sup> es metilo, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, o



35 más particularmente donde R<sup>3</sup> es metilo, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, o -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o 5-16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>4</sup> es hidrógeno, -S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1-2</sub>)alquilo, -S(O)<sub>2</sub>-ciclopropilo, o un oxadiazol, en el que cualquier -S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1-2</sub>)alquilo, -S(O)<sub>2</sub>-ciclopropilo u oxadiazol de R<sup>4</sup> no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 grupos Z<sup>2</sup>, en los que los grupos Z<sup>2</sup> son iguales o diferentes.

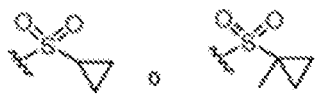
18. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que

45 (a) R<sup>4</sup> es -S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1-2</sub>)alquilo, -S(O)<sub>2</sub>-ciclopropilo, o un oxadiazol, en el que cualquier -S(O)<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1-2</sub>), -S(O)<sub>2</sub>-ciclopropilo u oxadiazol de R<sup>4</sup> no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 grupos Z<sup>2</sup>, donde los grupos Z<sup>2</sup> son iguales o diferentes, o

(b) R<sup>4</sup> es

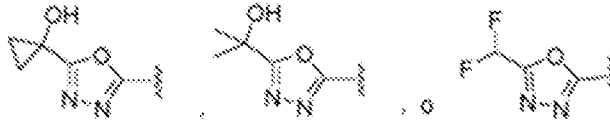


55 o (c) R<sup>4</sup> es



o (d) R<sup>4</sup> es

5



19. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R<sup>5</sup> es hidrógeno, cloruro o fluoruro, por ejemplo, donde R<sup>5</sup> es cloruro.

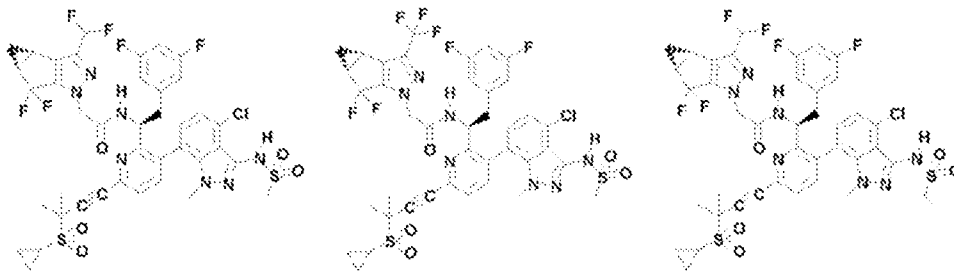
10

20. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o 7-19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde m es 1 y R<sup>6</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), por ejemplo, donde m es 1 y R<sup>6</sup> es metilo.

15

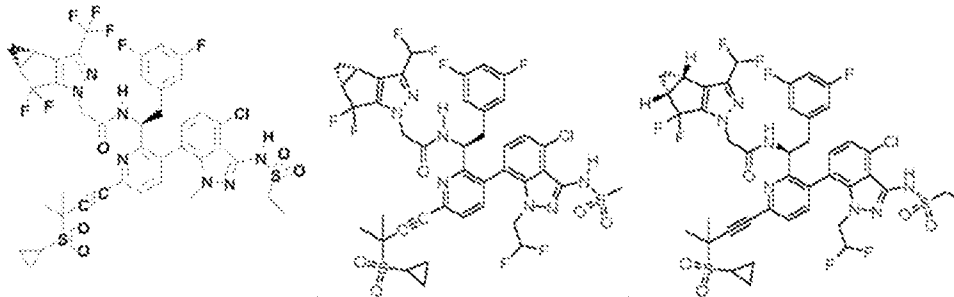
21. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es

20



25

30



35

40

45

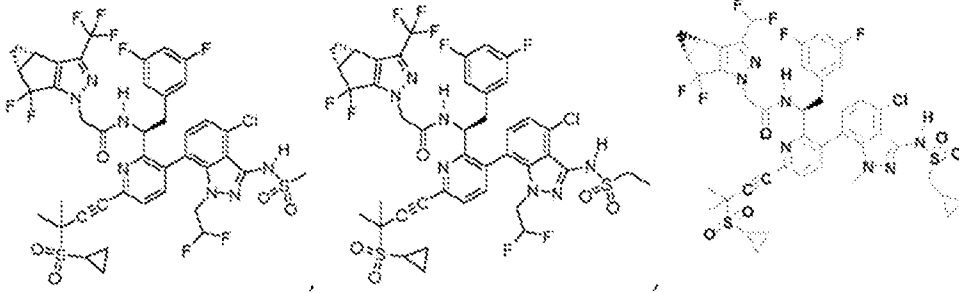
50

55

60

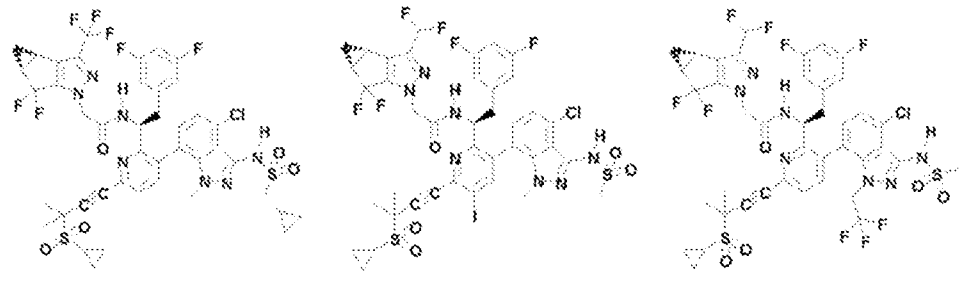
65

5



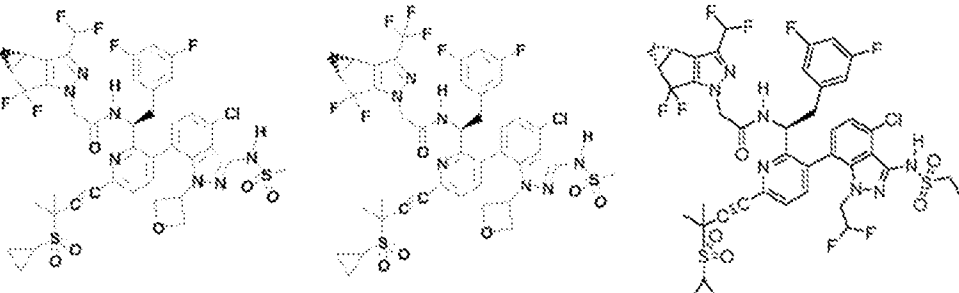
10

15



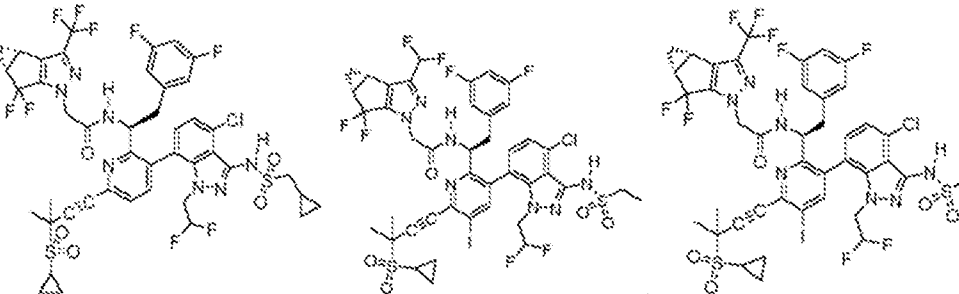
20

25



30

35



40

45

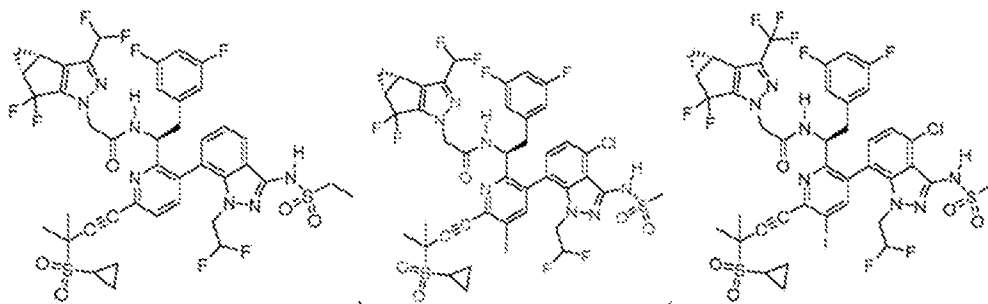
50

55

60

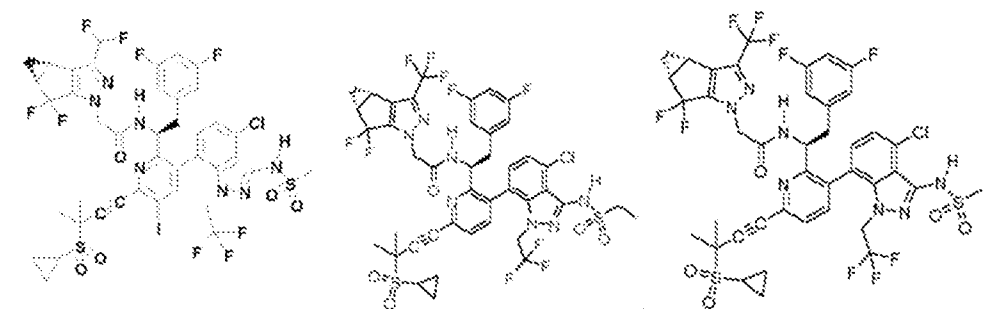
65

5



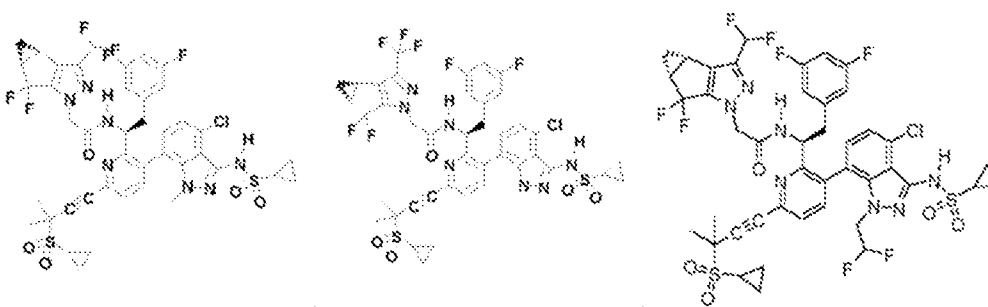
10

15



20

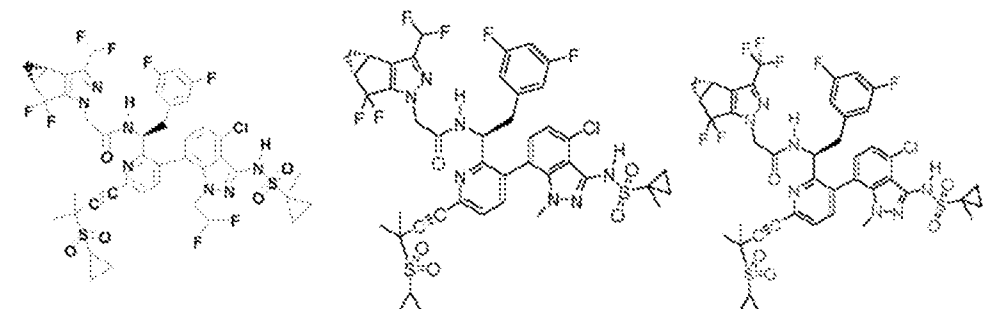
25



30

35

40



45

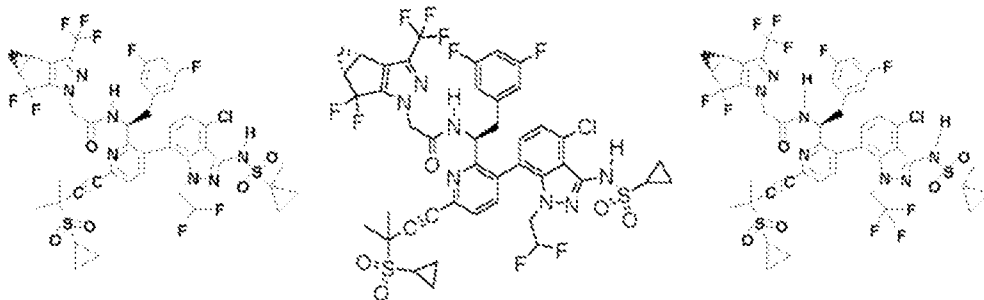
50

55

60

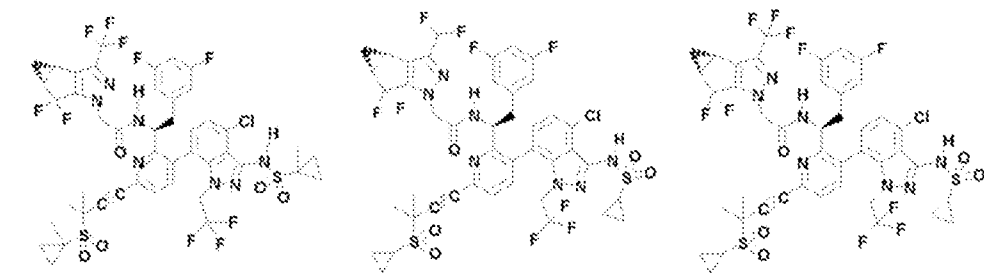
65

5



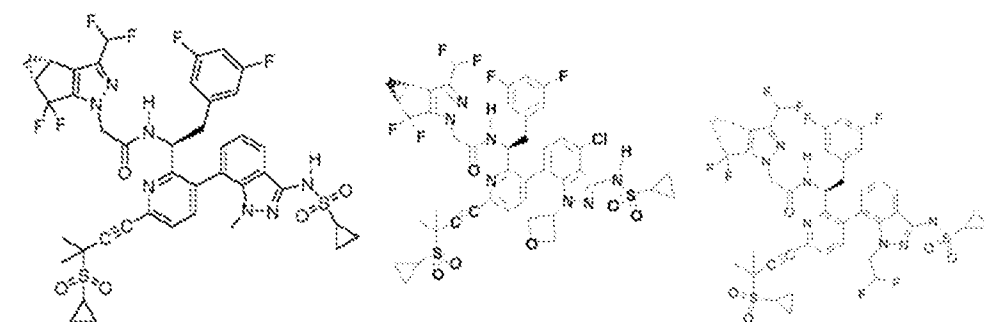
10

15



20

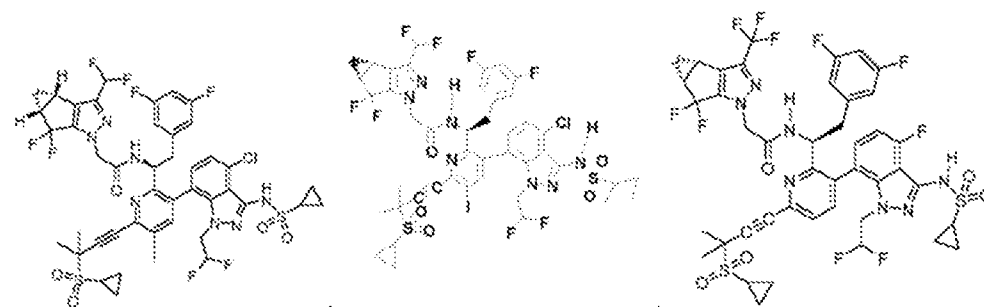
25



30

35

40



45

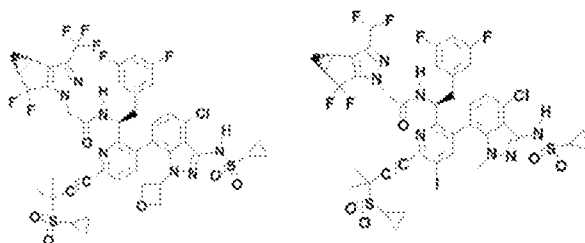
50

55

60

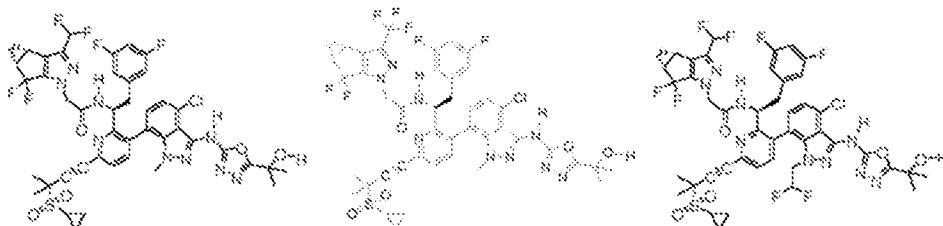
65

5



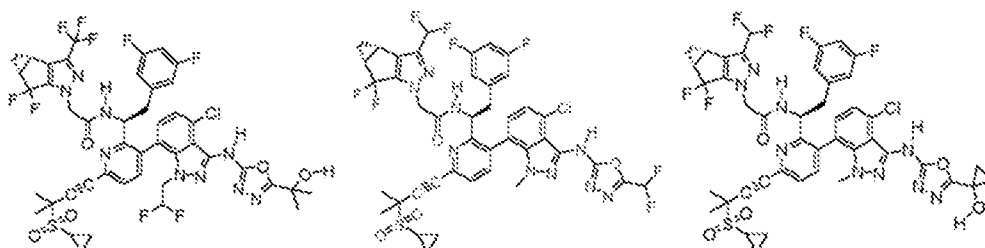
10

15



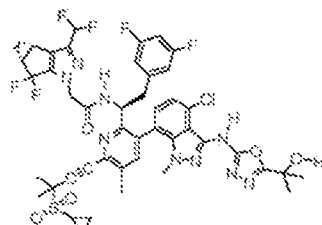
20

25



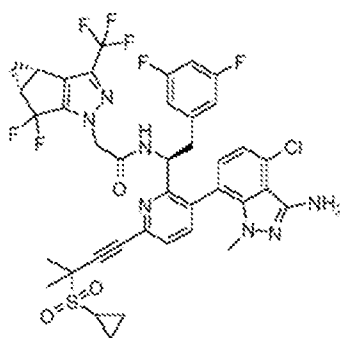
30

35



40

45



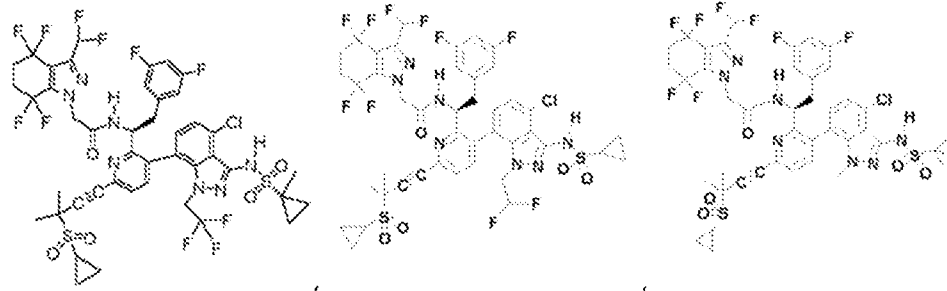
50

55

60

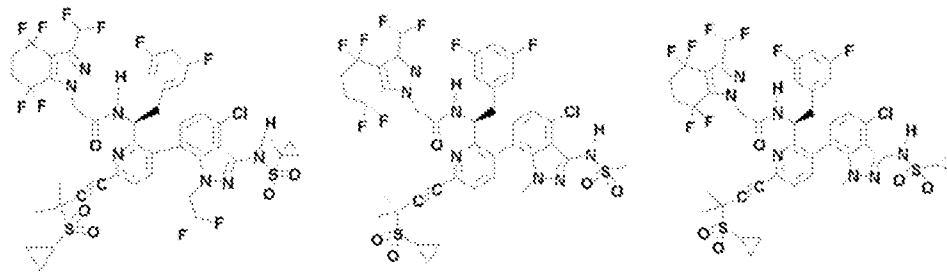
65

5



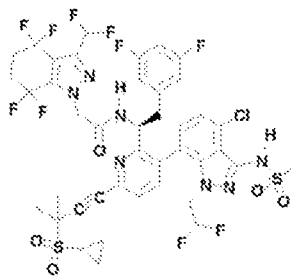
10

15



20

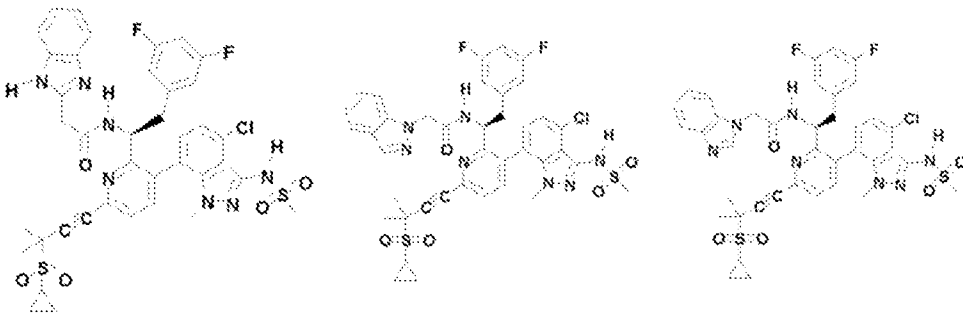
25



30

35

40



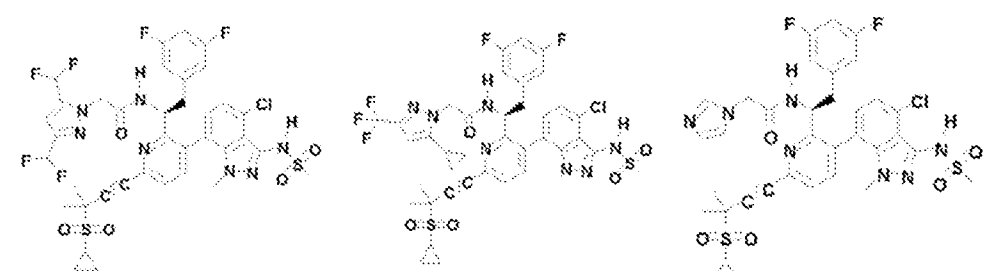
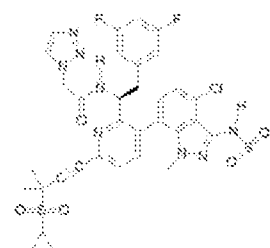
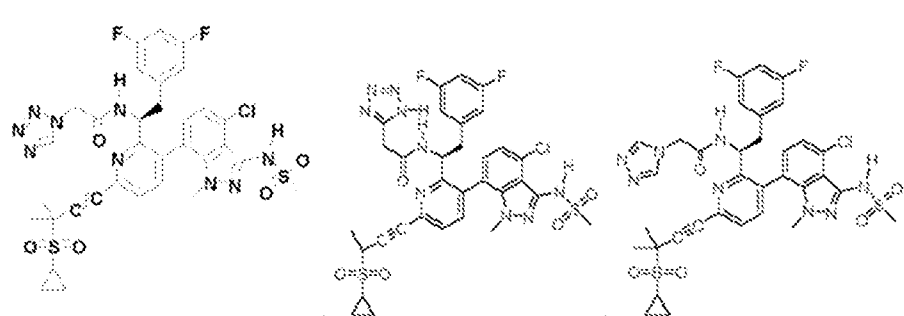
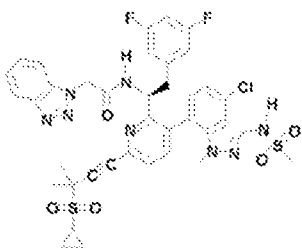
45

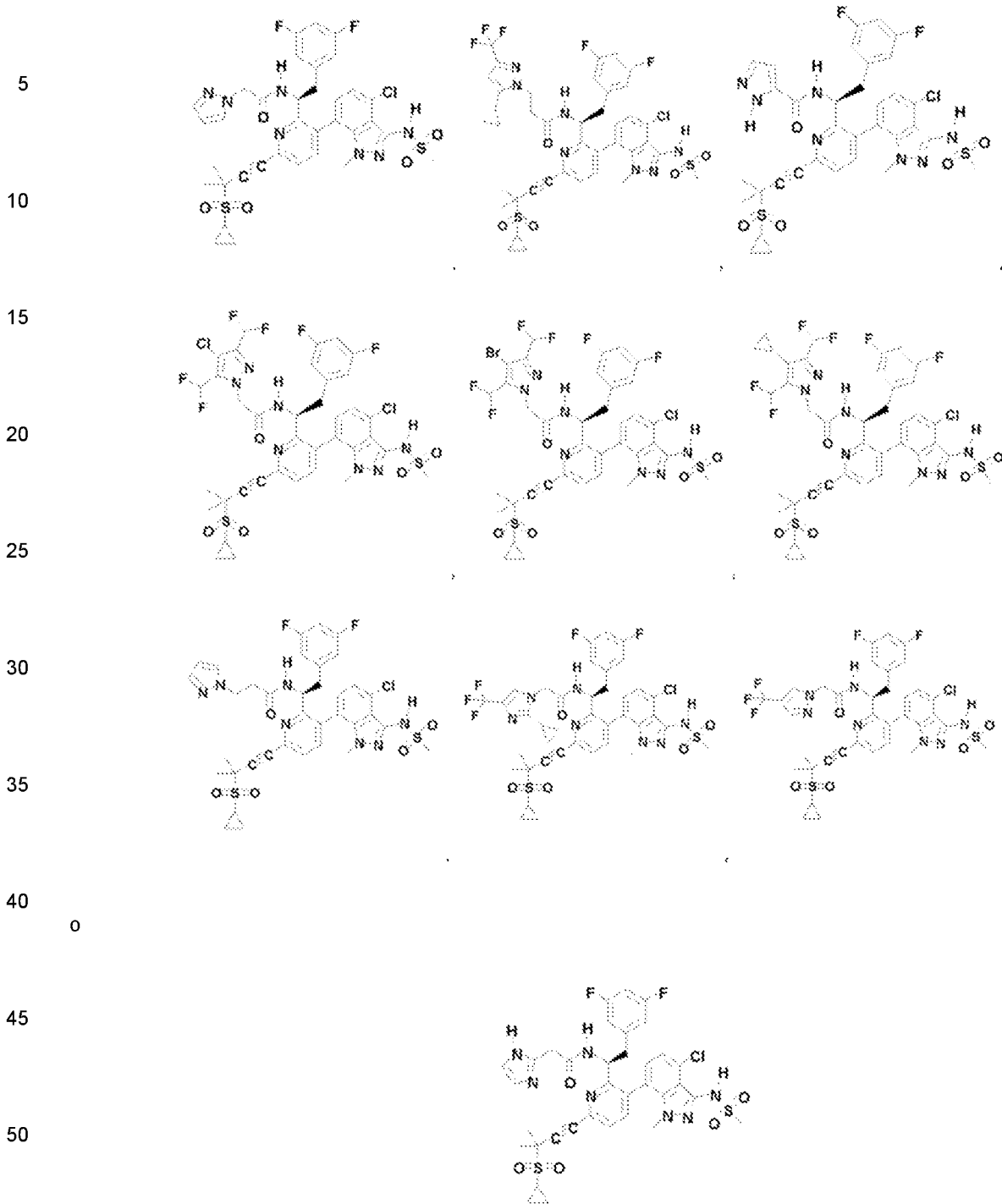
50

55

60

65





22. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

- (a) un vehículo farmacéuticamente aceptable, o
- (b) un agente terapéutico adicional, en donde el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la proteasa del VIH, un inhibidor no nucleósido o no nucleótido de la transcriptasa inversa del VIH, un inhibidor nucleósido o nucleótido del VIH de transcriptasa inversa, un inhibidor de la integrasa del VIH, un inhibidor de la integrasa del sitio no catalítico del VIH, un inhibidor de la entrada del VIH, un inhibidor de la maduración del VIH, un agente de reversión de la latencia, un compuesto que se dirige a la cápside del VIH, una terapia inmunobasada, una fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), un anticuerpo contra el VIH, un anticuerpo biespecífico, una proteína terapéutica similar a un anticuerpo, un inhibidor de la proteína de matriz p17 del VIH, un antagonista de IL-13, un modulador de peptidil-prolil cis-trans isomerasa A, un inhibidor de la proteína disulfuro isomerasa, un

- complemento Antagonista del receptor C5a, un inhibidor de la ADN metiltransferasa, un modulador del gen Vif del VIH, un antagonista de la dimerización de Vif, un inhibidor del factor de infectividad viral del VIH-1, un inhibidor de la proteína TAT, un modulador de Nef del VIH-1, un modulador de la tirosina quinasa Hck, un linaje mixto inhibidor de la cinasa-3 (MLK-3), un inhibidor del empalme del VIH-1, un inhibidor de la proteína Rev, un antagonista de la integrina, un inhibidor de la nucleoproteína, un modulador del factor de empalme, un modulador de la proteína 1 que contiene el dominio COMM, un inhibidor de la ribonucleasa H del VIH, un modulador de retrociclina, un inhibidor de CDK-9, un inhibidor dendrítico ICAM-3 que no se agarra a la integrina 1, un inhibidor de la proteína GAG del VIH, un inhibidor de la proteína POL del VIH, un modulador del factor H del complemento, un inhibidor de la ubiquitina ligasa, un inhibidor de la desoxicitidina quinasa, un inhibidor de la ciclina dependiente inhibidor de cinasa, un estimulador de proproteína convertasa PC9, un inhibidor de DDX3X de helicasa de ARN dependiente de ATP, un inhibidor del complejo cebador de transcriptasa inversa, un inhibidor de G6PD y NADH-oxidasa, un potenciador farmacocinético, una terapia génica contra el VIH o una vacuna contra el VIH.
- 5
- 10
23. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en un método para tratar una infección por VIH en un paciente que lo necesite que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, al paciente.
- 15
24. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en un método para tratar una infección por VIH en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquier una de las reivindicaciones 1-21, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional, en el que el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la proteasa del VIH, un inhibidor no nucleósido o no nucleótido de la transcriptasa, un nucleósido o nucleótido inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH, un inhibidor de la integrasa del VIH, un inhibidor de la integrasa del sitio no catalítico del VIH, un inhibidor de la entrada del VIH, un inhibidor de la maduración del VIH, un agente de reversión de la latencia, un compuesto que se dirige a la cápside del VIH, una terapia inmunológica, un inhibidor de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), un anticuerpo contra el VIH, un anticuerpo biespecífico, una proteína terapéutica similar a un anticuerpo, un inhibidor de la proteína de matriz p17 del VIH, un antagonista de la IL-13, un modulador peptidil-prolilo cis-trans de la isomerasa A, un inhibidor de la proteína disulfuro isomerasa, un antagonista del receptor C5a del complemento, un inhibidor de la ADN metiltransferasa, un modulador del gen Vif del VIH, un antagonista de la dimerización de Vif, un inhibidor del factor de infectividad viral del VIH-1, un inhibidor de la proteína TAT, un modulador de Nef del VIH-1, modulador de tirosina quinasa Hck, inhibidor de quinasa-3 de linaje mixto (MLK-3), inhibidor de empalme de VIH-1, inhibidor de proteína Rev, antagonista de integrina, inhibidor de nucleoproteína, modulador de factor de empalme, dominio COMM que contiene un modulador de la proteína 1, un inhibidor de la ribonucleasa H del VIH, un modulador de retrociclina, un inhibidor de CDK-9, un inhibidor no integrina 1 que atrapa la ICAM-3 dendrítica, un inhibidor de la proteína GAG del VIH, un inhibidor de la proteína POL del VIH, un modulador del factor H del complemento, un inhibidor de la ubiquitina ligasa, un inhibidor de la desoxicitidina quinasa, un inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina, un estimulador de la proproteína convertasa PC9, un inhibidor de la ARN helicasa DDX3X dependiente de ATP, un inhibidor del complejo cebador de la transcriptasa inversa, un inhibidor de la G6PD y la NADH-oxidasa, un potenciador farmacocinético, un inhibidor del VIH terapia génica o una vacuna contra el VIH.
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
25. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia médica.
- 45
26. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por el virus del VIH.